

Aus der Wilhelm Conrad Röntgen-Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Barth

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über die Beeinflussung der Radiosensibilität
des soliden EHRLICH-Asziteskarzinoms der weißen Maus
durch Phenyl-butyl-nor-oxyephedrin-Chlorhydrat (Dilatol)**
(unter Variation der Bestrahlungsdosis und der Medikation)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Frank Vonholdt
aus Fritzlar

Gießen 1970

Aus der Wilhelm Conrad Röntgen-Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Barth

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über die Beeinflussung der Radiosensibilität
des soliden EHRLICH-Asziteskarzinoms der weißen Maus
durch Phenyl-butyl-nor-oxyphedrin-Chlorhydrat (Dilatol)**
(unter Variation der Bestrahlungsdosis und der Medikation)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Frank Vonholdt
aus Fritzlar

Gießen 1970

Dekan : Prof. Dr. E. Habermann

Referent : Prof. Dr. Dr. G. Barth

Korreferent: Prof. Dr. J. Kracht



Inhaltsverzeichnis

I	<u>EINFÜHRUNG</u>	Seite
	1. Bisherige Studien über die strahlensensibilisierende Wirkung der Hyperämie und des erhöhten O ₂ -Angebotes	1
	2. Pharmakologische Eigenschaften des Dilatols	3
	3. Problemstellung	4
II	<u>EIGENE TIERVERSUCHE</u>	
	A Versuchsanordnung	
	1. Versuchstiere	6
	2. Tumorerzeugung	7
	3. Tumorentwicklung und -messung	8
	4. Methodik und Dosierung der Röntgenbestrahlung	10
	5. Methodik und Dosierung der Dilatol-Applikation	12
	6. Methodik der Scheinbehandlung	14
	7. Versuchseinteilung	14
	8. Statistische Berechnungen	15
	B Versuchsverlauf	21
	C Versuchsergebnisse	23
	D Diskussion der Versuchsergebnisse	36
	E Statistischer Anhang	40
III	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	53
IV	<u>SCHRIFTTUM</u>	54



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I EINFÜHRUNG

1. Bisherige Studien über die strahlensensibilisierende Wirkung der Hyperämie und des erhöhten O₂-Angebotes

Die ersten richtunggebenden Untersuchungen auf dem Gebiet der Beeinflussung der Strahlensensibilität mittels Veränderung der Durchblutungsgröße im bestrahlten Bereich wurden von SCHWARZ (1,2,3,4,) durchgeführt. Er konnte eine eindeutige Abhängigkeit der Radiosensibilität vom Ausmaß der Blutversorgung aufzeigen, und zwar in dem Sinne, daß Anämisierung des Gewebes die Strahlenempfindlichkeit herabsetzt, Hyperämisierung dagegen wesentlich steigert. SCHWARZ fand auch, daß nur der aktiven, arteriellen Hyperämie diese Wirkung zukommt, nicht jedoch der Stauungshyperämie.

BERING und MEYER erklärten 1911 (5) die an Testikeln gefundene gesteigerte Strahlenwirkung nach vorausgehender "Thermopenetration" ebenfalls durch die sich einstellende Hyperämie.

Prinzipielle Bestätigung fanden diese Ergebnisse auch von anderen Untersuchern; unterschiedlich war nur die Art der Hyperämieerzeugung.

So verwandte WYNEN (6) in verschiedenen Versuchen Diathermie, Stauungshyperämie und Sympathektomie, um die Absorption der Röntgenstrahlen lokal zu erhöhen. Den positiven Effekt seiner Methode deutete er als Folge einer erhöhten Resorptionsfähigkeit des umgebenden Gewebes, wodurch eine bessere Einschmelzung und ein leichter Abtransport von pathologisch verändertem Gewebe ermöglicht wurde.

Auch FUCHS konnte eine Steigerung der Radiosensibilität erzielen (7,8). Er arbeitete mit einer Kombination von UKW und Röntgenstrahlen und konnte so seine therapeutischen

Erfolge in der Behandlung maligner Geschwülste verbessern. Er machte dafür die durch die arterielle Hyperämie bedingte Stoffwechselsteigerung verantwortlich und schloß nicht aus, daß außerdem eine Aktivierung der Bindegewebsproliferation von Bedeutung sein könnte.

Andere Methoden, die angewandt wurden, um ein Gewebe, - es handelte sich vornehmlich um maligne Tumoren-, strahlenempfindlicher zu machen, sind Ultraschall und Überwärmungsbäder (9) sowie Hyperthermie durch Infrarotbestrahlung (10).

In späteren Untersuchungen wurde der Sauerstoff als einer der Hauptfaktoren für den Sensibilisierungsgrad von gesundem und tumorös verändertem Gewebe erkannt. Von der Feststellung ausgehend, daß man in Neoplasmen fast stets Zellen findet, die sich im Vergleich zu solchen aus normalen Geweben in einem unzureichenden Oxygenisationszustand befinden, folgerten THOMLINSON und GRAY (11), daß eine Erhöhung der Sauerstoffspannung in der unmittelbaren Umgebung dieser Zellen deren Strahlenempfindlichkeit ebenfalls steigern könnte. Die Steigerung der Radiosensibilität durch Sauerstoff fand ihren zahlenmäßigen Ausdruck im strahlenbiologischen Begriff der "oxigen enhancement ratio".

Es konnte durch Messung des Anteils anormaler Telophasen nach Röntgenbestrahlung gezeigt werden, daß die Strahlenempfindlichkeit des aeroben EHRLICH-Aszitestumors um den Faktor 2,5 größer war als die des anaeroben Tumors (12). In-vitro-Versuche von DESCHNER und GRAY (13) ergaben ebenfalls eine um das 2,3-Fache erhöhte Radiosensitivität von anoxischen EHRLICH-Aszitestumorzellen, wenn die O_2 -Spannung auf ca. 20 mm Hg erhöht wurde.

In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten- und Mäusetumoren stellten GRIGSON, CATER und WATKINSON (14) fest, daß die Sauerstoffspannung im Tumor gewöhnlich den Veränderungen des systemischen Blutdrucks folgt. Trotz der hieraus

resultierenden Möglichkeit, von seiten des Blutkreislaufs einen Einfluß auf die Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes zu nehmen, steht in den neueren Untersuchungen die Applikation von reinem Sauerstoff im Vordergrund.

Während von SAAL und DALICHO (15) bei der Behandlung von malignen Hauttumoren durch gleichzeitig zur Röntgenbestrahlung lokal applizierte O_2 -Insufflationen und -Duschen gute Erfolge erzielten, arbeiten die Autoren neuerer Publikationen mit hyperbarer Oxygenierung als Kombinationsbehandlung zur Bestrahlung (16,17,18,19).

2. Pharmakologische Eigenschaften des DILATOL¹⁾

Dilatol ist das Hydrochlorid von 1-(p-Hydroxyphenyl)-2-(1'-methyl-3'-phenylpropylamino)-propanol-(1) mit der Summenformel $C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$. Die Hauptwirkung der Substanz besteht in einer Erweiterung der peripheren Gefäße, einer Steigerung des Herzzeitvolumens und einer vermehrten Mobilisation von Depotblut, vornehmlich aus Milz und Leber (20).

Durch die Koppelung der beiden pharmakodynamischen Komponenten a) Gefäßdilatation und b) Erhöhung des Herzminutenvolumens wird zwar die Blutdruckamplitude vergrößert, der arterielle Mitteldruck bleibt jedoch weitgehend konstant, sodaß eine echte Mehrdurchblutung der Kreislaufperipherie resultiert (20,21). Die Steigerung des Herzminutenvolumens kommt durch Erhöhung sowohl des Schlagvolumens als auch der Frequenz zustande. Beim Menschen steigt die Pulsfrequenz nach Dilatol-Medikation um 20 - 30 % (22).

Es konnte gezeigt werden, daß Dilatol neben der Hautdurchblutung vorwiegend die Muskeldurchblutung aktiviert (22). Kapillarmikroskopische Untersuchungen ergaben, daß unter

1) Herstellerfirma Troponwerke, Köln-Mühlheim

der Wirkung von Dilatol vorher verschlossene Endschlingen wieder eröffnet werden (22).

Bisher konnte der pharmakodynamische Wirkungsmechanismus der Substanz noch nicht hinreichend geklärt werden. Als wahrscheinlich wird eine Aktivierung der beta-adrenerischen Rezeptoren in den peripheren Schaltzentren angesehen, wobei die myotrope Wirksamkeit selektiv auf die glatte Muskulatur der Gefäße und der Gebärmutter beschränkt ist (23).

Klinische Anwendung findet das Präparat vorwiegend bei peripheren Durchblutungsstörungen, Cerebralsklerose und zur Wehenhemmung bei Frühgeburten und drohendem Abort.

Die akute Toxizität liegt für die Maus bei einer LD_{50} von 42 mg/Kg i.v., 175 mg/Kg s.c. und 330 mg/Kg p.o.

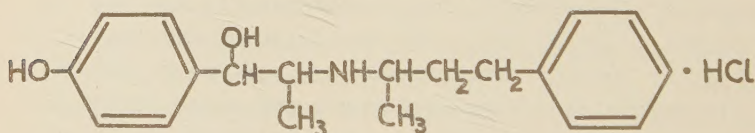


Abb.1: Strukturformel von Dilatol

3. Problemstellung

Es soll anhand von Tierexperimenten untersucht werden, ob die Radiosensibilität des soliden EHRLICH-Asziteskarzinoms der weißen Maus pharmakologisch am Beispiel des Dilatol gesteigert werden kann.

Als Grundgedanke dient die Tatsache, daß eine Tumorzelle, die unter einem erhöhten Sauerstoffangebot steht, eine höhere Strahlungsempfindlichkeit aufweist als eine Geschwulstzelle unter hypoxischen oder anoxischen Stoff-

wechselbedingungen. Daraus ergibt sich von selbst die Bedeutung des den Tumor versorgenden Gefäßsystems, das je nach Ausbildungsgrad und Funktionstüchtigkeit die Blutversorgung und damit den Sauerstofftransport mehr oder weniger ausreichend ermöglicht.

Auch wird es von der Intaktheit des Gefäßnetzes von Tumor und Tumorbett abhängen, wieweit ein schneller Abtransport von Tumorabbauprodukten und eine möglichst rasche Erholung und Proliferation des an die Geschwulst angrenzenden Gewebes möglich sein wird. In gleicher Richtung deuten die Untersuchungen von BARTH, CARL, GRAEBNER und WINTER (24), die bei kombinierter Rutin-Strahlenbehandlung des Crocker-Sarkom 180 infolge partieller Erhaltung der zuführenden Blutgefäße des Tumorbettes eine gesteigerte Radiosensibilität des Malignoms sowie eine raschere Erholung der biologischen Funktionen des Tumorbettes erzielen konnten.

In weiteren Arbeiten weisen BARTH et al. (25,26,27) darauf hin, daß dem Tumorbett mit seinen resorptiven und regenerativen Kräften hinsichtlich der Regression eines bestrahlten Tumors eine große Bedeutung zukommt und in der zusätzlichen medikamentösen Behandlung der unmittelbaren Geschwulstumgebung ein aussichtsreicher Weg zu sehen ist, die Ergebnisse der Strahlentherapie maligner Tumoren zu verbessern.

Während frühere Untersucher die Blut- und O_2 -Versorgung von bösartigen Neubildungen mit Hilfe einer künstlich erzeugten Hyperämie zum Zweck einer Sensibilitätssteigerung für Röntgenstrahlen derartig verbesserten, indem sie Kurzwellen (7,8,9), Überwärmungsbäder (9) oder Ultraschall (9) anwandten, soll in den vorliegenden Untersuchungen mittels variiertter Applikationsweise der vasoaktiven Substanz Dilatol eine aktive Hyperämie und damit ein erhöhtes Sauerstoffangebot bzw. ein gesteigerter Stoffwechsel im Gewebe des Tumorbettes und der Geschwulst selbst zur Strahlen-

sensibilisierung erzielt werden.

Für die folgenden Untersuchungen werden nachstehende Voraussetzungen postuliert:

1. Der Tumor enthält hypoxische oder anoxische Zellen.
2. Es besteht die Möglichkeit, die Sauerstoffversorgung innerhalb des Tumors zu verbessern.
3. Zellen mit einem gesteigerten Sauerstoffangebot werden für Röntgenstrahlen sensibilisiert.

Als Testkriterien wurden

1. die Entwicklung des Tumolvolumens und
2. die Absterberate gewählt.

II EIGENE TIERVERSUCHE

A V e r s u c h s a n o r d n u n g

1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden 488 weiße, weibliche Mäuse des heterozygoten Händlerstammes NMRI der Tierzuchtanstalt Ivanovas, Kißlegg/Allgäu verwendet. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 20 bis 25 g. Die Tiere wurden in Makrolon-Käfigen (37x22x15 cm) mit verzinkten Stahldrahtdeckeln gehalten. Maximal waren 10 Tiere in einem Käfig untergebracht. Die Einstreu bestand aus Sägemehl und wurde zweimal in der Woche erneuert. Die Raumtemperatur wurde konstant auf 22-25°C gehalten.

Die Nahrung der Versuchstiere bestand aus "sniff"-Trockenfutter M 15, einem Mischfutter der Futtermühle Plange, Soest/Westf., und Leitungswasser, dem zur

Desinfektion 0,005 % Chloramin zugesetzt war. Beide Nahrungskomponenten wurden ad libitum angeboten.

Nach einer Eingewöhnungszeit von 5 Tagen wurden die Tiere in den Versuch genommen.

2. Tumorerzeugung

Als Experimentaltumor wurde das solide EHRLICH-Asziteskarzinom gewählt, das die Eigenschaft hat, in der Regel nicht zu metastasieren. Der Ort der Tumorerzeugung wurde nach drei Gesichtspunkten gewählt:

- a) Die vitale Belastung des Versuchstieres sollte möglichst gering bleiben.
- b) Der Tumor sollte der Behandlung und Kontrolle leicht zugänglich sein.
- c) Das Versuchstier sollte nicht die Möglichkeit haben, den eigenen Tumor anzunagen. (Nicht zutreffend für die Oberschenkel Tumoren in Versuch II)

In den Versuchen I, III und IV (vgl. Tab. 2, 4 und 5) wurden daher die Malignome im Nackenbindegewebe der Versuchstiere zur Entwicklung gebracht. In Versuch II (vgl. Tab. 3) wurde der Tumor in der Oberschenkelmuskulatur des linken Hinterbeines erzeugt.

Als Methode der Tumorerzeugung wurde die Injektionsmethode gewählt. Von tumortragenden Spendermäusen, deren Geschwulst sich in der Oberschenkelmuskulatur eines Hinterbeines entwickelt hatte und ein Volumen von etwa 1 ml aufwies, wurde das Karzinom unter sterilen Bedingungen exstirpiert. Es wurde von seinen nekrotischen Anteilen isoliert und mit Hilfe einer Embryonenquetsche grob zerkleinert. Nach weiterer mechanischer Zerkleinerung in einem Mörser wurden die so erhaltenen Zellmassen mit HANK'scher Lösung im Verhältnis 1 : 5 suspendiert und

mittels einer fein graduierten Tuberkulin-Injektions-spritze je nach Versuchsplan entweder in das Nackenbindegewebe oder in die Oberschenkelmuskulatur der Versuchstiere injiziert. Die eingespritzte Menge der Zellsuspension betrug 0,1 ml/Tier.

3. Tumorentwicklung und -messung

Nach etwa 8 bis 10 Tagen hatten die angegangenen Tumoren, - die Angangsrate betrug annähernd 100 % -, ein durchschnittliches Volumen von $1,0 \pm 0,5$ ml erreicht. Für die Versuche wurden solche Tiere ausgewählt, deren Tumorumfugen nicht stärker als 0,3 ml nach oben oder unten von der beabsichtigten Tumorausgangsgröße (1,0 ml) abwich. Bei Erreichen dieses Volumens wurde die Behandlung begonnen.

Die Messung der Tumorgroße erfolgte in der Regel jeden zweiten Tag durch vergleichende Palpation mit Hilfe von sphäroiden Wachsphantomen (vgl. Abb. 2). Letztere waren zuvor durch Wasserverdrängungsmessungen exakt volumetrisch geeicht worden.

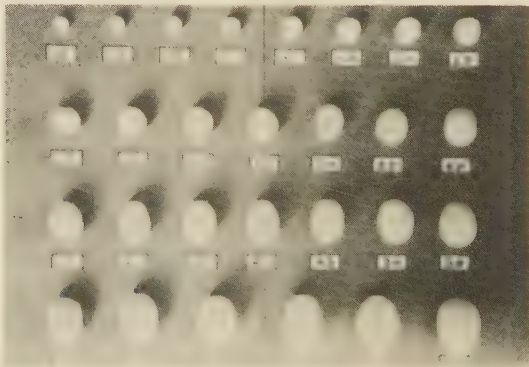


Abb. 2: Wachsphantome zur Bestimmung des Tumorumfugens durch vergleichende Palpation (0,5 - 1,5 ml)



Abb.3: Freipräpariertes solides EHRLICH-Aszites=
karzinom im Nackenbindegewebe der weißen
Maus. Tumolvolumen: 4,0 ml
daneben: exstirpierter Tumor aufgeschnitten



Abb.4: Bestrahlungsanordnung. (Näheres siehe
Text unter A 4)

Hinsichtlich der Genauigkeit dieser Methode kann gesagt werden, daß durch häufiges Üben der vergleichenden Palpation eine weitgehend exakte Bestimmung des Tumorummens möglich wurde. Regelmäßig durchgeführte Stichproben bestätigten dies. Zur Tumorgrößenbestimmung wurde das Versuchstier in den unten beschriebenen Bestrahlungskäfig gebracht, mit dessen Hilfe auch die Injektionsbehandlung durchgeführt wurde.

4. Methodik und Dosierung der Röntgenbestrahlung

Als Bestrahlungsgerät diente die Materialprüfanlage "MG 150" (Firma C.H.F. MÜLLER, Hamburg), welche nach Angaben von BARTH et al. (28) derartig umgebaut worden war, daß sie sich zur Bestrahlung von Kleintieren verwenden ließ. Durch eine in den Röhrenstromkreis eingeschaltete Dosisintegrationsvorrichtung des Dosimeters schaltete sich der Röhrenstrom nach Erreichen der vorgewählten Röntgen-Dosis selbsttätig ab. Die Meßeinrichtung bestand aus einem "Simplex-Dosimeter" und einer Mikroschlauchkammer, die bei der Bestrahlung dem Tumor aufgelegt wurde (vgl. Abb.4).

Einstellwerte des Bestrahlungsgerätes:

Röhre	: MÖD 150 Be	Halbwertschicht	: 0,65 mm Cu
Röhrenspannung:	150 KV	Tubus	: $\varnothing$ 2,5 cm
Stromstärke	: 11,5 mA	Fokus-Hautabstand:	15 cm
Filter	: 0,5 mm Cu	Dosisleistung	: 320 R/min

Um eine zu starke Belastung der Versuchstiere durch die Bestrahlung zu vermeiden, wurden die Felder nacheinander rechts und links des Tumors tangential angesetzt.

PFEIFF (29) fand bei tierexperimentellen Untersuchungen, daß sich die Tangentialbestrahlung bei gut abgegrenzten Tumoren, zu denen auch das solide EHRlich-Asziteskarzinom

zu zählen ist, besser eignet als die Nahbestrahlung. Seine dosimetrischen Vergleiche zeigten, daß die tumortragende Maus bei der Nahbestrahlung stärker belastet wird, und zwar durch die ungewollte Mitbestrahlung des übrigen Körpers, als durch die bei der Tangentialbestrahlung auftretende Streustrahlung. Nach PFEIFF wird die Absterberate der Versuchstiere durch die Streustrahlung nicht beeinträchtigt. Wichtig ist jedoch, daß jeweils die Hälfte der Einzeldosis nacheinander von beiden gegenüberliegenden Seiten des Tumors eingestrahlt wird.

Zur Fixierung der Tiere während der Bestrahlung wurden sie in Einzel-Zinkkäfige gebracht, die aus zwei Hälften bestanden, zusammenschiebbar waren und an ihrer Oberseite einen parabolischen Ausschnitt trugen. Dieser in seiner Weite variable Ausschnitt erlaubte es, den exophytisch wachsenden Tumor weitgehend vom übrigen Körper abzugrenzen und isoliert zu bestrahlen. Um eine Mitbestrahlung größerer Körperabschnitte des Tieres zu verhindern, wurde der Bestrahlungskäfig vor und hinter dem Tumor mit einem 3 mm starken Bleimantel abgedeckt. Der Körper des Versuchstieres wurde zusätzlich noch durch eine zwischen Bestrahlungsanlage und Zinkkäfig senkrecht stehende 7 mm starke Bleiplatte vor Mitbestrahlung geschützt. Nach der halben Einzeldosis wurde der Käfig um 180° gewendet, um die zweite Hälfte der Dosis von der anderen Seite einzustrahlen. (Die Dosierungen gehen aus den Tabellen 2 bis 5 hervor).

Die Bestrahlungen erfolgten im 48-Stunden-Rhythmus, da sich nach BARTH et al. (30,31) bei Untersuchungen am EHRLICH-Asziteskarzinom und am Sarkom 180 hinsichtlich der Tumorbeeinflussung und der Überlebensrate eine Pausendauer von 48 Stunden als optimal erwiesen hatte.

5. Methodik und Dosierung der Dilatol-Applikation

Als Medikament wurde das in Ampullen vorliegende, gut wasserlösliche Dilatol verwandt (1 Ampulle zu 1 ml = 5 mg Dilatol). Es wurden 3 verschiedene Medikamentendosen unter Variation der Applikationsfrequenz sowie des Applikationsmodus gewählt; (Näheres ist der Tabelle 1 zu entnehmen).

An den Tagen der Röntgenbestrahlung, also ebenfalls im 48-Stunden-Rhythmus, erfolgte auch die Injektionsbehandlung, sodaß analog der fraktionierten Strahlentherapie zehn 48-Stunden-Dosen verabreicht wurden. Somit wurden folgende Gesamt-Dilatoldosen erreicht:

Versuch I : 10 x 0,2 mg = 2 mg

Versuch II : 10 x 0,6 mg = 6 mg

Versuch III : 10 x 0,7 mg = 7mg

Versuch IV : 10 x 0,7 mg = 7 mg

Die verschiedenen Lösungen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung angesetzt und mittels einer fein graduierten Tuberkulin-Injektionsspritze (0,5 ml) sowie einer Kanüle der Größe "20" entweder intraperitoneal oder paratumoral verabreicht. Bei der lokalen, paratumoralen Injektion wurde die jeweilige Injektionslösungsmenge von 0,1 ml auf vier verschiedene Einstichstellen im Bereich des Tumorbettes verteilt. Die Injektionsstellen wurden alle 48 Stunden gewechselt, um einmal das Tier nicht zu stark zu belasten, zum anderen um eine günstige Verteilung des in die Tumorumgebung gebrachten Präparates zu erzielen.

Zur Injektionsbehandlung wurden die Versuchstiere in die gleichen Zink-Einzelkäfige gesetzt, wie sie zur Bestrahlung benutzt wurden.

(Zur Frage der zeitlichen Beziehung zwischen Bestrahlung und Dilatol-Medikation vgl. Tabelle 1).

Ver- such	Versuchs- Gruppe	zeitl. Relation der Behandl.- Termine	48-Stunden-Dilatol-Dosis	Dilatol- Volumen	Volumen der physiolog. NaCl-Lösung	Gesamt-In- jektions- volumen	Injek- tions- modus
I	D	14 ⁰⁰	1 x 0,2 mg = 8 mg/Kg/2d	1 x 0,04 ml	1 x 0,06 ml	1 x 0,1 ml	i.p.
	D v B	14 ⁰⁰ (14 ¹⁵ :Bestr.)					
II	D n B	Inj. sofort nach Bestr.	3 x 0,2 mg = 24 mg/Kg/2d	3 x 0,04 ml	3 x 0,06 ml	3 x 0,1 ml	i.p.
	D	9 ⁰⁰ 14 ⁰⁰ 19 ⁰⁰					
	D + B	9 ⁰⁰ 14 ⁰⁰ (14 ¹⁵ :Bestr.) 19 ⁰⁰					
III	D _{i.p.} + B	10 ⁰⁰	2 x 0,35mg = 28 mg/Kg/2d	2 x 0,07 ml	2 x 0,03 ml	2 x 0,1 ml	i.p. p.t.
	D _{p.t.} + B	16 ⁰⁰ (16 ¹⁵ :Bestr.)					
IV	D _{p.t.} + S	10 ⁰⁰ 16 ⁰⁰ (16 ¹⁵ :S-Bstr.)	2 x 0,35mg = 28 mg/Kg/2d	2 x 0,07 ml	2 x 0,03 ml	2 x 0,1 ml	p.t.
	D _{p.t.} + B	10 ⁰⁰ 16 ⁰⁰ (16 ¹⁵ :Bestr.)					

Tabelle 1: Medikationsplan einer 48-Stunden-Dilatol-Dosis

6. Methodik der Scheinbehandlung

Im Versuch IV wurde an drei Versuchsgruppen eine Scheinbehandlung durchgeführt, um mit Sicherheit ausschließen zu können, daß der Behandlungsstress (wiederholtes Einsperren in die Einzelkäfige, häufiges Injizieren in die Tumorumgebung) irgendeinen Einfluß ausübt auf die Tumorentwicklung oder die Überlebensrate.

Bei der Versuchsgruppe D_{p.t.} + S (s. Versuchseinteilung) wurde die paratumorale Dilatol-Applikation mit einer Scheinbestrahlung kombiniert. Letztere erfolgte in der Weise, daß das Tier 15 Minuten nach der Dilatol-Injektion in einen Bestrahlungskäfig gebracht wurde, ohne jedoch bestrahlt zu werden. Die Dauer dieser Maßnahme war gleich der Bestrahlungszeit der wirklich bestrahlten Tiere.

Die Gruppe P_{p.t.} + S erhielt neben der Scheinbestrahlung paratumorale Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung. Das injizierte Volumen des Placebos entsprach dem Dilatol-Volumen der "D-Gruppen".

Bei der Gruppe P_{p.t.} + B wurden Placeboinjektionen mit Röntgenbestrahlungen kombiniert.

7. Versuchseinteilung

Es wurden vier Versuchsreihen durchgeführt mit insgesamt 488 Tieren.

a) Versuch I

Fragestellung: Vermag eine zusätzlich zur reinen Strahlenbehandlung verabreichte, relativ niedrig dosierte Dilatol-Medikation den Bestrahlungserfolg bei Nackentumoren (EHRlich-Aszitestumor) zu beeinflussen? Welche Bedeutung hat der Zeitpunkt der Bestrahlung in Beziehung zum Zeitpunkt der Dilatol-Medikation? Zur Beantwortung dieser Fragen wurden 5 Gruppen gebildet (vgl. Tab. 2).

b) Versuch II

Fragestellung: Wird die Strahlensensibilität von transplantierten Oberschenkel Tumoren (EHRlich-Asziteskarzinom) durch eine relativ hochdosierte Zusatzmedikation von Dilatol beeinflusst, wenn diese am jeweiligen Bestrahlungstag in drei über den Tag verteilten Einzeldosen verabreicht wird?

Hierzu wurden 4 Gruppen gebildet (vgl.Tab.3).

c) Versuch III

Fragestellung: Läßt sich eine unterschiedliche Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit von EHRlich-Asziteskarzinomen im Nackenbindegewebe unter einer hochdosierten Dilatol-Applikation feststellen, wenn diese einmal intraperitoneal, bei einer anderen Gruppe paratumoral geschieht? Zur Klärung dienten 3 Versuchsgruppen (vgl.Tab.4).

d) Versuch IV

Fragestellung: Kann ein Sensibilisierungseffekt bei paratumoraler, hochdosierter Dilatol-Medikation gesichert werden? Könnte der Behandlungsstress einen Einfluß auf die Strahlensensibilität der Tumoren oder auf die Absterberate der Tiere ausüben?

Um diese Frage zu beantworten, wurden 5 Gruppen gebildet (vgl.Tab.5).

8. Statistische Berechnungen

Sämtliche zur statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse erforderlichen Berechnungen wurden elektronisch mit einem Rechenautomaten des Typs "OLIVETTI programma 101" durchgeführt.¹⁾

1) Das Gerät sowie die erforderlichen Programme wurden dankenswerterweise von der psychosomatischen Klinik Gießen zur Verfügung gestellt.

- a) Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen hinsichtlich des mittleren Tumorzvolumens wurden für einen frühen Zeitpunkt (10. Tag nach Behandlungsbeginn) in Form einer Stichprobe mit dem t-Test auf Signifikanz geprüft. Der Grund für die Wahl eines relativ frühen Zeitpunktes zum statistischen Vergleich lag in der Tatsache, daß zu diesem Termin in sämtlichen Versuchsgruppen noch annähernd 100 % der Versuchstiere am Leben waren und so fast alle Tumorträger miterfaßt werden konnten.
- b) Die Signifikanzprüfung von Differenzen zwischen den Absterberaten erfolgte für bestimmte Tage des Beobachtungszeitraumes nach der χ^2 -Verteilung.
- c) Die grafische Darstellung des Tumorzwachstums erfolgte generell durch Auftragen der arithmetisch gemittelten Werte für das Tumorzvolumen in Abhängigkeit von der Zeit.

Durch die Tatsache jedoch, daß von Tag zu Tag über ein kleineres Kollektiv gemittelt wird, - bedingt durch das Absterben einzelner Tiere - ,entsteht ein statistisches Kunstprodukt (24), das gegen Ende der Beobachtungszeit einen Volumenrückgang vortäuscht. Dies rührt daher, daß in der späteren Versuchsphase stets diejenigen Tiere den Tumormittelwert prägten, denen relativ kleine Tumoren ein längeres Überleben ermöglichten (24).

Um diese Verzerrung der Tumorzwachstumskurve auszuschließen, wurde bei einigen Versuchsgruppen zusätzlich die Darstellung mit Hilfe der Regressionsanalyse gewählt.

Zunächst wurde für jedes Tier der betreffenden Gruppen eine Einzelregression durchgeführt, um auch die potentiellen Tumorzvolumen-Werte nach dem Absterben zu erhalten, wodurch dann eine Gesamtregression der ganzen Versuchsgruppe möglich wurde. Da sich das Tumorzwachstum bei allen Gruppen annähernd linear verhielt, wurde die Regressionsanalyse nach der Gleichung einer Geraden $y = bx + a$ (Regrssionsgleichung) durchgeführt.

Versuchs-Gruppe	Tier-Zahl	Tumor-Lokalis.	Versuchsanordnung (Zeitliche Verteilung vgl. Tab. 1)	Rö-Str. Ges-Dos.	Dilatol- Ges-Dos.	Versuchszweck
K	39	Nacken-Bg.	-	-	-	Tumorstadiumskontrollen
D	30	Nacken-Bg.	1 x 0,2 mg Dilatol i.p. jeden 2. Tag, 20 Tage lang	-	2,0 mg	Kontrolle über möglichen Einfluß von Dilatol auf Tumorentwicklung und Sterberate
B	29	Nacken-Bg.	1 x 350 R jeden 2. Tag, 20 Tage lang	3500 R	-	Wirkung der alleinigen Bestr. auf Tumorstadium und Sterberate (Bestrahlungskontrollen)
D v B	30	Nacken-Bg.	1 x 0,2 mg Dilatol i.p. jeden 2. Tag 15 Minuten vor der Bestrahlung mit 1 x 350 R, 20 Tage lang	3500 R	2,0 mg	Hat die zusätzliche, niedrig dosierte Dilatol-Medikation einen Einfluß auf den Bestrahlungserfolg? Welche Bedeutung hat der Zeitpunkt der Dilatol-Gabe in Beziehung zum Zeitpunkt der Bestrahlung?
D n B	30	Nacken-Bg.	1 x 0,2 mg Dilatol i.p. jeden 2. Tag sofort nach der Bestrahlung mit 1 x 350 R, 20 Tage lang	3500 R	2,0 mg	Analog Versuchsgruppe D v B

Tabelle 2: Versuchsanordnung des Versuchs I

Versuchstier-Gruppe	Tumor-Lokalis	Versuchs- anordnung (Zeitliche Verteilung vgl. Tab. 1)	Rö-Str. Ges. Dos.	Dilatol- Ges. Dos.	Versuchszweck
K	15	O.-Sch. musk.	-	-	Tumorstadiumskontrollen
D	20	O.-Sch. musk.	-	6,0 mg	Kontrolle über möglichen Einfluß von Dilatol auf Tumorentwicklung und Sterberate
B	15	O.-Sch. musk.	4500 R	-	Wirkung der alleinigen Bestr. auf Tumorstadium und Sterberate (Bestrahlungskontrollen)
D l.p. + B	25	O.-Sch. musk.	4500 R	6,0 mg	Wird die Strahlenempfindlichkeit von EHRLICH-Tumoren im Oberschenkel durch eine relativ hoch dosierte Zusatzmedikation von Dilatol beeinflusst, wenn diese am Bestrahlungstag in 3 über den Tag verteilten Einzeldosen appliziert wird?

Tabelle 3: Versuchsanordnung des Versuchs II

Versuchs-Gruppe	Tier-Zahl	Tumor-Lokal.	Versuchsanordnung (Zeitliche Verteilung vgl. Tab. 1)	Rö-Str. Ges. Dos.	Dilatol- Ges. Dos.	Versuchszweck
B	15	Nacken- Bg.	1 x 450 R jeden 2. Tag, 20 Tage lang	4500 R	-	Wirkung der alleinigen Bestr. auf Tumorwachstum und Sterbe- rate (Bestrahlungskontrollen)
D _{i.p.} +B	20	Nacken- Bg.	2 x 0,35 mg Dilatol i.p. jeden 2. Tag, 15 Minuten nach der 2. Einzeldosis erfolgt Bestrahlung mit 1 x 450 R, 20 Tage lang	4500 R	7,0 mg	Läßt sich mit einer Kombina- tionsbehandlung (hochdosiert Dilatol i.p. + 450 R) eine Verbesserung des Therapieer- folges erreichen?
D _{p.t.} +B	20	Nacken- Bg.	2 x 0,35 mg Dilatol p.t. jeden 2. Tag, 15 Minuten nach der 2. Einzeldosis erfolgt Bestrahlung mit 1 x 450 R, 20 Tage lang	4500 R	7,0 mg	Ergeben sich durch den abge- wandelten Injektionsmodus (paratumorale Applikation) hinsichtlich Tumorwachstum und Sterberate gegenüber der Gruppe D _{i.p.} +B Unterschiede?

Tabelle 4: Versuchsanordnung des Versuchs III

Versuchs- Gruppe	Tier- zahl	Tumor- Lokalis.	Versuchsanordnung (Zeitliche Verteilung vgl.Tab.1)	Rö-Str. Ges.Dos.	Dilatol- Ges.Dos.	Versuchszweck
K	40	Nacken- Bg.	-	-	-	Tumorstadiumskontrollen
P p.t.+S	40	Nacken- Bg.	2 x 0,1 ml physiol.NaCl-Lsg.p.t.jeden 2.Tag, 15 Minuten nach der 2. Placebo- Gabe erfolgt Scheinbestrahlung, 20 Tage lang	-	-	Ausschluß der Möglichkeit, daß d.alleinige Behandlungsstress einen Einfluß auf Tumorstadium oder Absterberate ausübt
D p.t.+S	40	Nacken- Bg.	2 x 0,35mg Dilatol p.t. jeden 2.Tag, 15 Minuten nach der 2. Einzeldosis erfolgt Scheinbestrahlung, 20 Tage lang	-	7,0 mg	Kontrolle über möglichen Ein- fluß einer p.t. hochdosierten Dilatol-Applikation auf Tumorstadium und Sterberate in Kombination mit Scheinbestrahlung
P p.t.+B	40	Nacken- Bg.	2 x 0,1 ml physiol.NaCl-Lsg. p.t.je- den 2.Tag, 15 Minuten nach der 2. Placebo- gabe erfolgt Bestr.mit 1 x 450 R, 20 Tage lang	4500 R	-	Wirkung der Rö-Bestrahlung mit 450 R/2d auf Tumorentwicklung und Sterberate, in Kombination mit Placeboapplikation
D p.t.+B	40	Nacken- Bg.	2 x 0,35 mg Dilatol p.t. jeden 2.Tag, 15 Minuten nach der 2.Einzeldosis erfolgt Bestrahlung mit 1 x 450 R, 20 Tage lang	4500 R	7,0 mg	Sicherung eines Sensibilisierungseffektes durch Kombinationsbehandlung mit paraneuraler, hochdosierter Dilatol-Medikation

Tabelle 5: Versuchsanordnung des Versuchs IV

B V e r s u c h s v e r l a u f

Zu Beginn der Untersuchungen befanden sich die 488 Versuchstiere in einem gutem Allgemeinzustand. Die Fellpartie über dem Tumor, dessen Ausgangsgröße zu Versuchsbeginn mit 1,0 ml $\pm$ 0,3 festgelegt worden war, zeigte keinerlei krankhafte Veränderungen. Erst im Verlauf des stetigen Tumorwachstums traten bei der überwiegenden Zahl der Mäuse zuerst lokalisierter Haarausfall über dem Tumor, dann Ulzeration auf.

Auffällig war, daß besonders bei den unbehandelten Tumorstadiumskontrollen in allen Versuchen diese Erscheinung am frühesten, etwa am 5. bis 8. Tag nach Behandlungsbeginn, beobachtet wurden. In den übrigen Versuchsgruppen, insbesondere bei den kombiniert behandelten Tumorträgern, zeigten sich derartige Erscheinungen wesentlich später, etwa um den 12. bis 15. Tag; bei einigen Tieren der Kombinationsgruppen blieb das Fell über der Geschwulst trotz beträchtlicher Endgröße des Tumors unverändert.

Die Versuchstiere, bei denen der Tumor in die Oberschenkelmuskulatur des linken Hinterbeines implantiert worden war, wiesen zudem augenfällige Veränderungen des Unterschenkels und des Fußes auf. Nach Überschreiten einer Tumorgöße von etwa 5 bis 7 ml wurden Unterschenkel und Fuß zunächst stark ödematös, um später als schwarz verfärbte, gangränöse Massen abgestoßen zu werden. Der Verlust des einen Hinterfußes schien die Tiere in ihrer Vitalität nicht wesentlich zu beeinträchtigen. Das Aufrichten des Rumpfes zur Futteraufnahme war auch dann ohne weiteres noch möglich.

Generell war festzustellen, daß die Strahlenbehandlung in sämtlichen Versuchsserien einen deutlichen Bremseffekt auf das Tumorwachstum ausübte. Das Verhalten der Tumorentwicklung der mit Dilatol + Röntgenstrahlen behandelten

Tiere war gegenüber dem Tumorwachstum der Bestrahlungskontrollen in den einzelnen Versuchen unterschiedlich, was wohl als Folge der variierten Dosis und des veränderten Applikationsmodus des Dilatol zu werten ist.

Ein ähnliches Verhalten zeigte sich in den Absterbeordnungen: In der Regel überlebten die Tiere, die einer Strahlenbehandlung unterzogen worden waren, länger als die nicht bestrahlten. Bei den kombiniert behandelten Karzinomträgern zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeit wie bei dem Tumorwachstum eine deutliche Abhängigkeit von der Dilatoldosierung sowie von der Medikationsform.

Insgesamt kann gesagt werden, daß die Röntgenbestrahlung und die Dilatol-Medikation in den angegebenen Dosierungen und Applikationsweisen von den Versuchstieren gut vertragen wurden, sodaß unmittelbar unter der Behandlung kein Tier ad exitum kam. Es konnte lediglich nach der Dilatol-Injektion jeweils eine Steigerung der Atemfrequenz beobachtet werden, die etwa 15 Minuten andauerte; spezielle Messungen wurden diesbezüglich jedoch nicht durchgeführt.

Hinsichtlich der Todesursache war festzustellen, daß es bei den meisten Tumorträgern nach Erreichen einer kritischen Tumorgröße von ca. 10 bis 13 ml zu einem Querschnittssyndrom im Halsmarkbereich kam, das u.a. eine schlaffe Lähmung der hinteren Extremitäten verursachte. Hierdurch waren die Versuchstiere nicht mehr imstande, sich aufzurichten und das über ihnen lagernde Futter und Wasser zu erreichen, sodaß bei den ohnehin oft stark geschwächten Tieren meistens nach 1 bis 2 Tagen der Tod eintrat.

Da gegen Ende des III. Versuchs der Besatz des Tierstalles mit Ektromyelie infiziert wurde, wurde dieser Versuch um wenige Tage früher beendet als geplant. Bis zu diesem Zeitpunkt waren jedoch von der Gruppe $D_{p.t.} + B$ 65 %, von Gruppe $D_{1.p.} + B$ 90 % und von Gruppe B 100 % der Tiere spontan an dem Tumorleiden gestorben, sodaß der Versuch voll ausgewertet werden konnte.

C Versuchsergebnisse

1. In VERSUCH I sollte untersucht werden, ob eine relativ niedrig dosierte Dilatol-Zusatzmedikation zur Röntgenbestrahlung den Behandlungserfolg gegenüber alleiniger Röntgenbestrahlung verbessern kann (genaue Dosierung und zeitliche Verteilung der Versuchsanordnung vgl. Tab. 1 und 2). Außerdem sollte die Bedeutung des Zeitpunktes der Dilatol-Applikation in Beziehung zum Zeitpunkt der Bestrahlung getestet werden.

a) Das Tumolvolumen in allen 5 Gruppen dieses Versuchs zeigte einen nahezu linearen Anstieg, mit dem Unterschied, daß die angenäherten Wachstumsgeraden der Gruppen ohne Röntgen-Behandlung (K und D) eine größere Steigung aufwiesen als die Geraden der Bestrahlungskontrollen (B) und der Kombinationsgruppen (D v B und D n B). (vgl. Abb. 5 bis 9)

Bei der Untersuchung der Tumorvolumina (arithmetische Mittel) am 10. Tag nach Behandlungsbeginn ergaben sich für die einzelnen Gruppen folgende Werte (vgl. Tab. 6):

Gruppe K:	3,146 ml	Gruppe B	:	2,814 ml
Gruppe D:	3,065 ml	Gruppe D v B:		2,886 ml
		Gruppe D n B:		2,732 ml

Die obigen Unterschiede zwischen den bestrahlten und den nichtbestrahlten Gruppen ließen sich jedoch auf dem 95% - Niveau statistisch nicht sichern. Zwischen den Bestrahlungskontrollen und den kombiniert behandelten Gruppen (D v B und D n B) war kein nennenswerter Unterschied registrierbar. Auch schien es gleichgültig zu sein, ob die Dilatol-Injektion 15 Minuten v o r der Bestrahlung oder sofort n a c h der Röntgenbehandlung gegeben wurde: das mittlere Tumolvolumen am 10. Tag wies keine sicherbaren Differenzen auf.

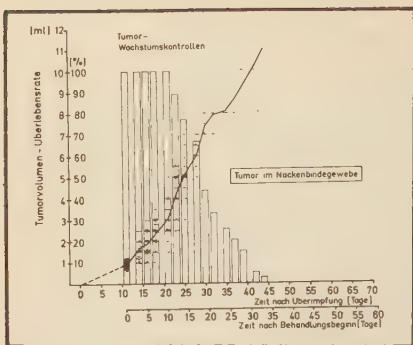


Abb.5: Gruppe K

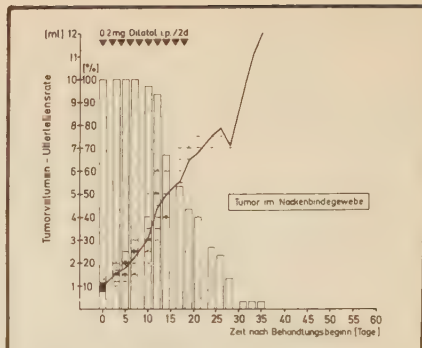


Abb.6: Gruppe D

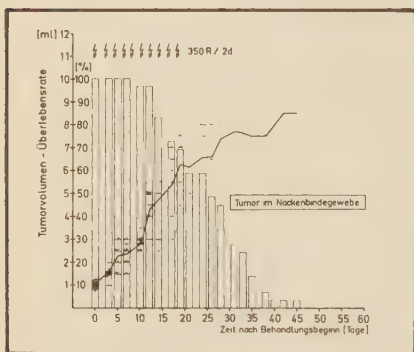


Abb.7: Gruppe B

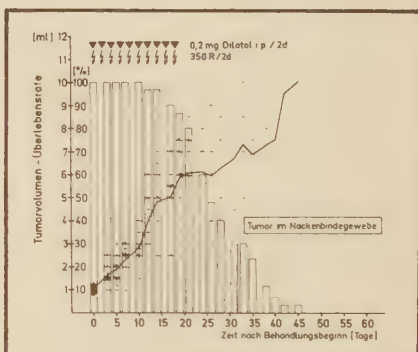


Abb.8: Gruppe D v B

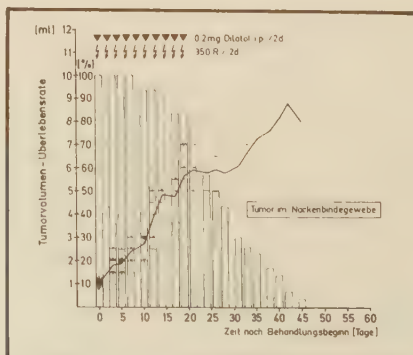


Abb.9: Gruppe D n B

Abb.5 bis 9: VERSUCH I: Grafische Darstellung der Entwicklung der Tumorumfänge (durchgezogene Kurve = mittleres Tumorumfang) und der Absterbeordnungen. (Näheres zur Versuchsanordnung siehe Tab.2).

b) Bei der Beurteilung der Absterberaten war zunächst der auf dem 95% - Niveau sicherbare Unterschied zwischen den Gruppen K (unbehandelte Tumorträger) und B (Bestrahlungskontrollen) auffällig, der eindeutig den therapeutischen Strahleneffekt bei den Tumormäusen kennzeichnet.

Die Überlebensrate der Gruppe mit i.p. Dilatol-Injektion v o r Bestrahlung (D v B) lag zwar vom 10. bis 23. Tag des Beobachtungszeitraumes deutlich über der der Bestrahlungskontrollen, zeigte jedoch im späteren Verlauf keine nennenswerten Unterschiede zu letzterer (Abb.7 u.8). Für den 19. Tag wurde eine signifikante Differenz auf dem 90% - Niveau zugunsten der Kombinationsgruppe gesichert. (Vgl. Tab.10).

Nahezu gleichartig verhielt sich die Gruppe B gegenüber der Gruppe D n B. Daraus folgt, daß zwischen den Absterbequoten der Versuchsgruppen D v B und D n B keine signifikante Differenz besteht. Analog den Verhältnissen beim Anwachsen des mittleren Tumolvolumens ist es offenbar auch hier von zweitrangiger Bedeutung, ob Dilatol v o r oder n a c h der Bestrahlung injiziert wird.

Ein Hinweis für die therapeutische Überlegenheit der Kombinationstherapie unter den genannten, relativ niedrigen Dosierungen gegenüber der alleinigen Bestrahlung konnte bezüglich der Absterberate demnach nicht mit Sicherheit gefunden werden.

Signifikanzprüfungen auf Differenzen zwischen einzelnen Absterbeordnungen dieser Versuchsserie, die für den 18. bzw. 19. Tag nach Behandlungsbeginn durchgeführt wurden, ergaben für die Überlebensrate folgende Werte (vgl.Tab.10):

18. Tag: Gruppe K	: 51,2 %
18. Tag: Gruppe D	: 46,6 %
19. Tag: Gruppe K	: 43,6 %
19. Tag: Gruppe B	: 69,0 %
19. Tag: Gruppe D v B	: 86,6 %
19. Tag: Gruppe D n B	: 83,5 %

2. Bei VERSUCH II wurden in die Oberschenkelmuskulatur überimpfte EHRLICH-Tumoren verwandt. Es sollte untersucht werden, wie sich bei einer Kombinationstherapie (Röntgen-Bestrahlung + i.p. Dilatol-Medikation) eine gegenüber Versuch I erhöhte Dilatol-Dosis bei gleichzeitiger Fraktionierung in 3 Einzeltagesdosen auf den Behandlungserfolg auswirkt. Die Strahlendosis wurde bei diesem Versuch sowie bei den folgenden auf 450 R/2d über 20 Tage erhöht.

a) Auch in dieser Versuchsserie nahm das Tumorstadium aller Versuchsgruppen in der grafischen Darstellung den einer Geraden angenäherten Verlauf. Zwischen den Gruppen K (unbehandelte Tumorträger) und B (1x450 R/2d) ließ sich ein Unterschied hinsichtlich des mittleren Tumorstadiums, bezogen auf den 10. Tag, auf dem 99,9% - Niveau sichern (vgl. Tab.7), wodurch erneut die Sensibilität des EHRLICH-Asziteskarzinoms für die Röntgenbestrahlung bestätigt wird.

Beim Vergleich der Bestrahlungskontrollen mit der Kombinationsgruppe weist das mittlere Tumorstadium am 10. Tag nach Behandlungsbeginn keinen signifikanten Unterschied auf. Die Zusatzmedikation von Dilatol in der oben angeführten Dosierung und Applikationsweise zur Röntgenbestrahlung war demnach bei den Oberschenkelstumoren nicht imstande, eine stärkere Tumorstadiumshemmung gegenüber den allein bestrahlten Versuchstieren zu bewirken.

Auffallend bei diesem Versuch war die Tatsache, daß das mittlere Stadium der Gruppe D (3x0,2 mg Dilatol i.p./2d) unter dem der unbehandelten Tumorstadiumskontrollen lag. In Relation zur Bestrahlungsgruppe bzw. Kombinationsgruppe wies die nur mit Dilatol behandelte Gruppe allerdings ein wesentlich höheres mittleres Tumorstadium auf.

Die Werte für das mittlere Stadium, bezogen auf den 10. Tag nach Behandlungsbeginn, verhielten sich wie folgt (vgl. Tab.7):

Gruppe K: 3,571 ml

Gruppe B: 1,766 ml

Gruppe D: 2,868 ml

Gruppe D_{i.p.} + B: 1,912 ml

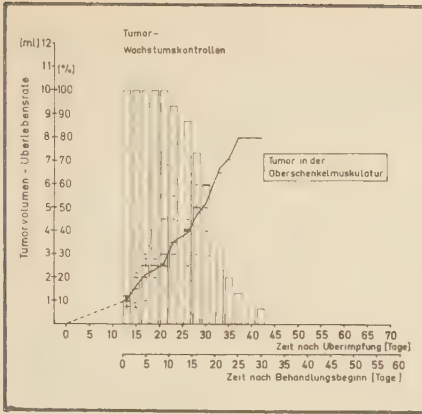


Abb.10: Gruppe K

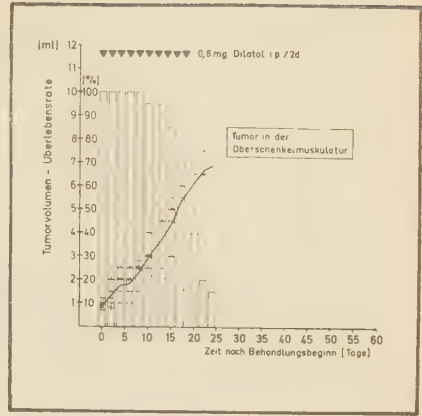


Abb.11: Gruppe D

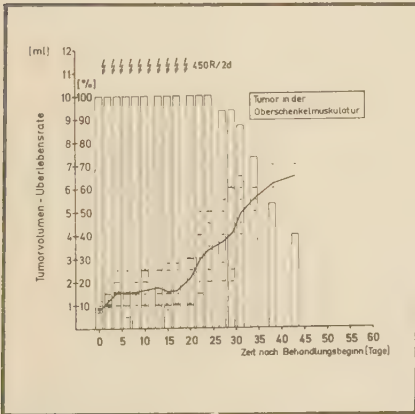


Abb.12: Gruppe B

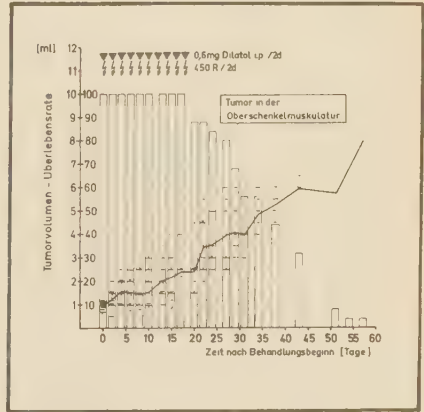


Abb.13: Gruppe Di.p. + B

Abb.10 bis 13: VERSUCH II: Grafische Darstellung der Entwicklung der Tumolvolumina (durchgezogene Kurve = mittleres Tumolvolumen) und der Absterbeordnungen. (Näheres zur Versuchsanordnung siehe Tab.3).

b) Die Prüfung der Absterbeordnungen im VERSUCH II ergibt ein dem mittleren Tumolvolumen am Tag 10 analoges Verhalten der einzelnen Versuchsgruppen. Auch hier tritt ein auf dem 99,9% - Niveau sicherbarer Unterschied zwischen der Sterberate der Tumorstudienkontrollen und der der Bestrahlungskontrollen zutage.

Bei diesem Versuch zeigt sich weiterhin, daß die Überlebensrate der kombiniert behandelten Tiere für den Zeitraum 20. bis 40. Tag sogar etwas niedriger liegt als die der Bestrahlungsgruppe (vgl. Abb. 12 und 13). Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes sinkt jedoch die Zahl der Überlebenden der nur bestrahlten Tiere sehr rasch ab, sodaß am 46. Tag sämtliche Tumorträger dieser Gruppe gestorben sind, während die letzten Mäuse der Kombinationsgruppe erst am 59. Tag nach Behandlungsbeginn verenden.

Wie auch hinsichtlich der Tumorgößen läßt sich bezüglich der Sterberate eine signifikante Differenz zwischen den Bestrahlungskontrollen und der Kombinationsgruppe nicht sichern.

Signifikanzprüfungen auf Unterschiede zwischen den einzelnen Absterbeordnungen wurden für den 20. bzw. 27. Tag durchgeführt. Bezüglich der Überlebensrate für diese Zeitpunkte ergeben sich nachstehende Werte (vgl. Tab. 11):

20. Tag: Gruppe K: 26,6 %	27. Tag: Gruppe K	: 6,6%
20. Tag: Gruppe D: 40,0 %	27. Tag: Gruppe B	: 93,5%
	27. Tag: Gruppe D _{1.p.} + B:	80,0%

3. In VERSUCH III fanden wie in Versuch I Tumoren Verwendung, die in das Nackenbindegewebe der Versuchstiere implantiert waren. Erstmals wurde hier neben einer herkömmlichen Kombinationsgruppe, welche mit Röntgenstrahlen und i.p. Dilatol-Injektionen behandelt wurde, nun eine Gruppe mit paratumoraler Zusatzmedikation eingeführt. Die Strahlendosis lag wie in Versuch II bei 450 R/2d über 20 Tage, die Dilatol-Dosis wurde jedoch im Vergleich zu den beiden vorangegangenen Versuchsserien erneut gesteigert auf $2 \times 0,35 \text{ mg/2d i.p. bzw. p.t. über 20 Tage (vgl. Tab.4)}$.

Es sollte untersucht werden, ob bei gleichzeitig erhöhter Dilatol-Dosierung der abgewandelte Injektionsmodus (lokale, paratumorale Applikation) hinsichtlich Tumorstadium und Sterbquote unterschiedliche Resultate bedingt gegenüber der tumorfernen, intraperitonealen Verabreichung des Vasodilatators.

In dieser Versuchsserie wurde auf eine Tumorstadiumskontrollgruppe verzichtet, da der signifikante Unterschied zwischen unbehandelten und bestrahlten Tumorträgern durch die vorausgegangenen Versuche hinreichend offenbar geworden zu sein schien.

a) Beim Vergleich der mittleren Tumorstadien am 10. Tag nach Behandlungsbeginn ließ sich zwischen den Bestrahlungskontrollen und der "i.p.-Kombinationsgruppe" ein Unterschied auf dem 99% - Niveau, zwischen der Bestrahlungsgruppe und der "p.t.-Kombinationsgruppe" eine Differenz auf dem 95% - Niveau sichern, jeweils zugunsten der kombiniert behandelten Tiere.

Die beiden Kombinationsgruppen unterschieden sich bezüglich des mittleren Tumorstadiums am Tag 10 untereinander nicht signifikant. Diese Tatsache deutet auf die anscheinend untergeordnete Rolle des Applikationsmodus des Dilatols hin, wogegen allein das Faktum einer zusätzlichen Dilatol-Medikation zur Röntgenbehandlung für den verstärkten

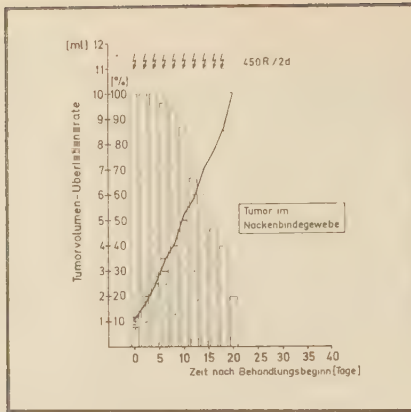


Abb.14: Gruppe B

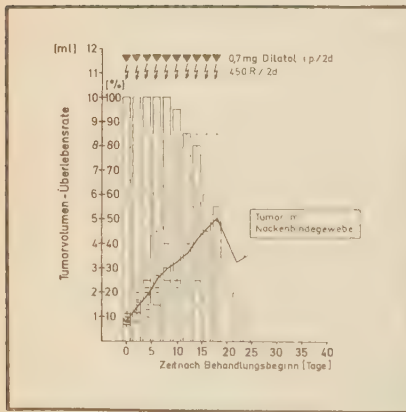


Abb.15: Gruppe D_{1.p.} + B

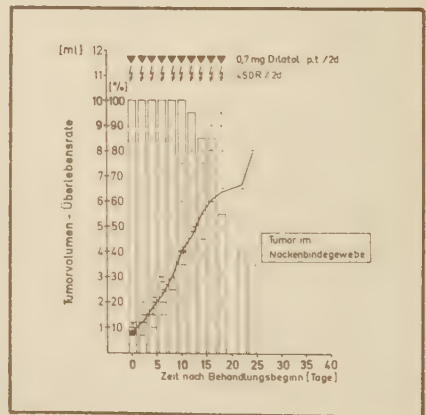


Abb.16: Gruppe D_{p.t.} + B

Abb 14 bis 16: VERSUCH 111: Grafische Darstellung der Entwicklung der Tumorzusammenfassungen (durchgezogene Kurve = mittleres Tumorzusammenfassung) und der Absterbeordnungen. (Näheres zur Versuchsanordnung siehe Tabelle 4).

therapeutischen Effekt im Sinne einer erhöhten Tumorstillung verantwortlich zu sein scheint.

Für die mittleren Tumorstillungen, bezogen auf den 10. Tag nach Behandlungsbeginn, fanden sich in Versuch III folgende Werte (vgl.Tab.8):

Gruppe B: 5,246 ml	Gruppe D _{i.p.} + B: 3,363 ml
	Gruppe D _{p.t.} + B: 4,065 ml

b) Auch die Beurteilung der Absterbeordnungen zeigt den eindeutigen Vorteil der Kombinationsbehandlung gegenüber der alleinigen Bestrahlung. Aus den Signifikanzprüfungen, die für den 14. bzw. 16. Tag nach Behandlungsbeginn durchgeführt wurden, wird ersichtlich, daß die Tiere der Versuchsgruppe D_{i.p.} + B eine um 26,8% höhere Überlebensrate (Irrtumswahrscheinlichkeit < 5%) gegenüber den Bestrahlungskontrollen aufweisen (vgl.Tab.12).

Die Überprüfung der Sterbeordnungen läßt im Gegensatz zu den mittleren Tumorstillungen erkennen, daß sich der unterschiedliche Applikationsmodus des Dilatols in den beiden kombiniert behandelten Gruppen in verschiedenem Maße auf die Überlebensrate auswirkt. Bei den mit paratumoraler Injektion zusätzlich behandelten Tumorträgern überleben am 16. Tag nach Behandlungsbeginn 85%, während in der Gruppe der Tumoren, d.h. intraperitoneal injizierten Tiere am selben Tag nur noch 60,0% am Leben sind. Dieser Unterschied war auf dem 90% - Niveau sicherbar.

Im Einzelnen ergaben sich nachstehende Werte für die Überlebensraten am 14. bzw. 16. Tag nach Behandlungsbeginn (vgl.Tab.12):

14.Tag: Gruppe B	: 53,2 %
14.Tag: Gruppe D _{i.p.} + B	: 80,0 %
14.Tag: Gruppe D _{p.t.} + B	: 85,0 %
16.Tag: Gruppe D _{i.p.} + B	: 60,0 %
16. Tag: Gruppe D _{p.t.} + B	: 85,0 %

4. Der VERSUCH IV, in dem wie in den Versuchen I und III in das Nackenbindegewebe implantierte EHRlich-Tumoren behandelt wurden, diente der Sicherung eines Sensibilisierungseffektes für Röntgenstrahlen durch Kombinationsbehandlung mit Dilatol (vgl.Tab.5). Dosierung für Strahlen- und Medikament-Behandlung wurde aus Versuch III übernommen, mit dem Unterschied, daß als medikamentöse Zusatztherapie diesmal ausschließlich die paratumorale Applikationsweise gewählt wurde. Um auszuschließen, daß der therapeutische Erfolg durch die Kombinationsbehandlung zum Teil durch den recht beträchtlichen Behandlungsstress bedingt sein könnte, wurden alle Gruppen außer der Kombinationsgruppe selbst und den Tumorwachstumskontrollen einer zusätzlichen Scheinbehandlung unterzogen (Methodik s. A 6).

a) Das Tumorwachstum zeigt in einem Vergleich bei den einzelnen Versuchsgruppen wiederum ein sehr charakteristisches Verhalten: Erwartungsgemäß steigt das Tumolvolumen bei den Gruppen K (unbehandelte Tumorträger), P + S (2x0,1 ml Placeboinjektion + Scheinbestrahlung/2d) und $D_{p.t.}$ + S (2x0,35 mg Dilatol p.t. + Scheinbestrahlung) pro Zeit am stärksten an. Bei Signifikanzberechnungen für den 10. Tag nach Behandlungsbeginn ließen sich hinsichtlich des mittleren Tumolvolumens zwischen diesen Gruppen statistisch keine Unterschiede sichern. (Vgl.Tab.9).

Wesentlich flacher verlaufen die Wachstumsgeraden für die Gruppen $P_{p.t.}$ + B (2x0,1 ml Placeboinjektionen + Bestrahlung mit 450 R/2d) und $D_{p.t.}$ + B (2x0,35 mg Dilatol p.t. + 450 R/2d). Entsprechend ließen sich zwischen den nichtbestrahlten Versuchsgruppen einerseits und den bestrahlten andererseits signifikante Differenzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1 % sichern.

Beim Vergleich der Gruppen $P_{p.t.}$ + B und $D_{p.t.}$ + B miteinander wird offenbar, daß die zusätzliche, hochdosierte paratumorale Dilatolmedikation gegenüber den mit Bestrahlung und Placeboinjektionen behandelten Tieren eine weitere

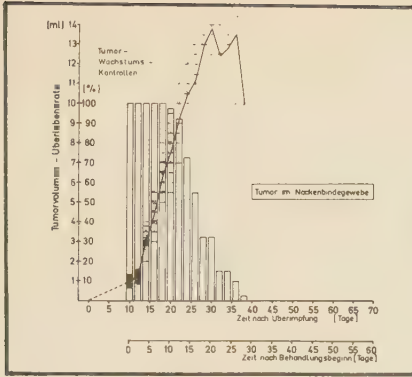


Abb.17: Gruppe K

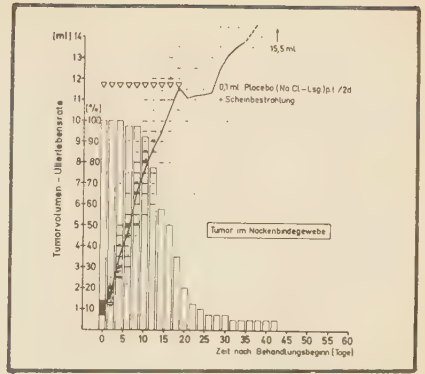


Abb.18: Gruppe P.p.t. + S

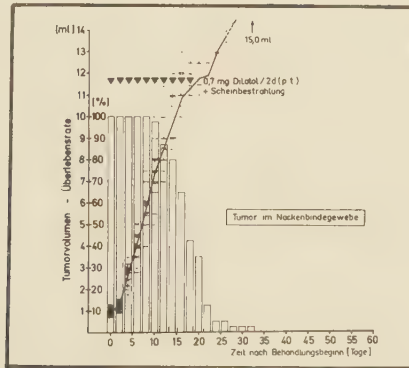


Abb.19: Gruppe D.p.t. + S

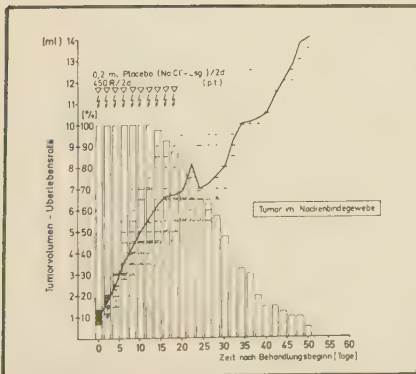


Abb.20: Gruppe P.p.t. + B

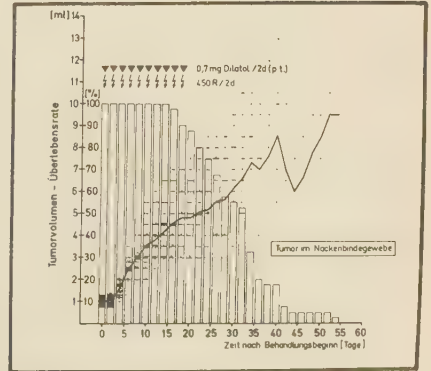


Abb.21: Gruppe D.p.t. + B

Abb.17 bis 21: VERSUCH IV: Grafische Darstellung der Entwicklung der Tumorumfängen (durchgezogene Kurve = mittleres Tumorumfang) und der Absterbeordnungen. (Näheres zur Versuchsanordnung siehe Tabelle 5).

Verbesserung des Therapieerfolges im Sinne einer zusätzlichen Tumorstachstumshemmung bewirkt.

Bei der statistischen Untersuchung der gemittelten Tumorstachstumsvolumina beider Gruppen war eine signifikante Differenz zugunsten der kombiniert behandelten Versuchsgruppe sicherbar (Irrtumswahrscheinlichkeit: $< 1\%$).

Im Einzelnen fanden sich für die Tumorstachstumsvolumina am Tag 10 folgende Mittelwerte:

Gruppe K	: 7,628 ml	Gruppe P _{p.t.} + B:	5,000 ml
Gruppe P _{p.t.} + S:	7,810 ml	Gruppe D _{p.t.} + B:	3,605 ml
Gruppe D _{p.t.} + S:	7,435 ml		

- b) Die Absterbeordnungen des VERSUCHS IV entsprechen nicht vollkommen den Befunden bezüglich des Tumorstachstums. Die nicht bestrahlten Tiere weisen zwar die größte Sterblichkeitsrate auf (vgl. Tab. 13) und unterscheiden sich von den allein bestrahlten sowie kombiniert behandelten Tumorträgern signifikant (sicherbar auf dem 99,9% - Niveau); nicht erwartungsgemäß jedoch verhält sich die Absterbeordnung der Versuchsgruppe D_{p.t.}+ B zur Gruppe P_{p.t.}+ B: Obgleich die Zahl überlebender Tiere der Kombinationsgruppe im Verlauf der Beobachtungszeit überwiegend über der mit Placebo und Bestrahlung behandelten Gruppe liegt, lassen sich doch keine signifikanten Differenzen beider Sterbekurven sichern (vgl. Tab. 13).

Im Gegensatz zur günstigen Beeinflussung des Tumorstachstums durch die Kombinationsbehandlung mit hochdosierter p.t. Dilatol-Medikation und Röntgen-Bestrahlung konnte auf die Absterberate in diesem Versuch also kein zusätzlicher Effekt im Sinne einer Senkung erzielt werden.

Nachstehende Werte charakterisieren die Absterbeordnungen im Versuch IV (vgl. Tab. 13):

Überlebensrate: 18.Tag: Gruppe K	: 32,5 %
18.Tag: Gruppe P _{p.t.} + S:	35,0 %
18.Tag: Gruppe D _{p.t.} + S:	42,5 %
18.Tag: Gruppe P _{p.t.} + B:	87,5 %
18.Tag: Gruppe D _{p.t.} + B:	90,0 %
32.Tag: Gruppe P _{p.t.} + B:	35,0 %
32.Tag: Gruppe D _{p.t.} + B:	52,5 %

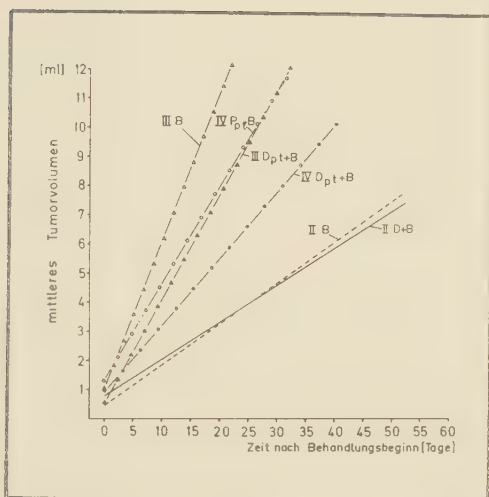


Abb.22: Vergleichende grafische Gegenüberstellung des Tumorstadiums von Bestrahlungskontrollen und kombiniert behandelten Versuchstieren der Versuche II bis IV.

Die Abbildung zeigt den therapeutisch günstigen Effekt der Kombinationsbehandlung gegenüber der alleinigen Bestrahlung (Versuche III und IV) in Form einer deutlichen Tumorstadiumshemmung.

In Versuch II (Tumoren in der Oberschenkelmuskulatur) war keine zusätzliche Hemmwirkung auf das Tumorstadium durch eine Dilatol-Zusatzmedikation zur Röntgen-Bestrahlung erzielbar.

Die Funktionsgleichungen für die einzelnen Geraden wurden mittels Regressionsanalyse gewonnen (siehe unter A 8, und vgl. Tab. 14 bis 16). Die römischen Zahlen kennzeichnen die Nummer des jeweiligen Versuchs.

D Diskussion der Versuchsergebnisse

Die Befunde aus vorliegenden Untersuchungen lassen erkennen, daß es möglich ist, durch eine zusätzlich zur Bestrahlung verabreichte Dilatol-Medikation den Therapieerfolg bei der Behandlung des EHRLICH-Asziteskarzinoms im Nackenbindegewebe der weißen Maus zu verbessern.

Es stellte sich heraus, daß für das Behandlungsergebnis, welches nach den Parametern Tumorstadium und Absterberate beurteilt wurde, einmal die Dosis, zum anderen die Applikationsweise des zusätzlich gegebenen Medikamentes von Wichtigkeit war.

Die in Versuch I mit $1 \times 0,2$ mg Dilatol i.p./2d über 20 Tage relativ niedrig angesetzte Dosierung vermochte zwar bei der Kombinationsgruppe gegenüber den Bestrahlungskontrollen die Überlebensrate leicht anzuheben (statistisch nicht sicherbar), übte aber auf das Tumorstadium keinen zusätzlichen Einfluß aus.

In den Versuchen III und IV, in denen jeweils die gegenüber Versuch I erhöhte Medikament-Dosis von $2 \times 0,35$ mg/2d i.p. bzw. p.t. über 20 Tage verwandt wurde, konnte bei den kombiniert behandelten Versuchsgruppen im Vergleich zu den Bestrahlungskontrollen sowohl hinsichtlich des Tumorstadiums (Versuche III,IV) als auch bezüglich der Sterberate (Versuch III) ein positiver therapeutischer Effekt erzielt werden. Außerdem schien die verschiedene Applikationsform des Dilatols in Versuch III, zumindest in bezug auf die Absterbequote, eine unterschiedliche Wirkung zu bedingen, in dem Sinne, daß bei paratumoraler Injektion die Kombinationsgruppe eine größere Überlebensrate aufwies als bei tumorferner, d.h. intraperitonealer Gabe.

Die Vermutung, daß die lokale Applikationsweise des Vaso-dilatators in der Kombinationsbehandlung wahrscheinlich die therapeutisch günstigere Wirkung auf Tumorentwicklung und Sterberate haben würde, bestätigte sich im Versuch IV nur hinsichtlich des mittleren Tumorstadiums.

Bei der Signifikanzprüfung für den 10. Tag nach Behandlungsbeginn konnte eine Differenz zwischen Kombinationsgruppe und Bestrahlungskontrollen auf dem 99,9% - Niveau zugunsten der kombiniert behandelten Tiere gesichert werden.

Die Sterbequote der Kombinationsgruppe lag zwar während des überwiegenden Teils der Beobachtungsdauer etwas niedriger als die der Bestrahlungskontrollen, signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nicht.

Für den besseren Behandlungserfolg in den Versuchen III und IV gegenüber Versuch I ist neben der gesteigerten Dilatol-Dosis und der abgewandelten Applikationsform vermutlich auch z.T. die von 350 R (Versuch I) auf 450 R (Versuch III und IV) angehobene Bestrahlungseinzeldosis verantwortlich.

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß in Versuch II, in dem in die Oberschenkelmuskulatur implantierte EHRLICH-Asziteskarzinome verwandt wurden, mit der Kombinationstherapie kein nennenswerter therapeutischer Erfolg gegenüber den Bestrahlungskontrollen erzielt werden konnte, obwohl im Vergleich zu Versuch I sowohl die Strahlendosis als auch die Medikament-Dosis erhöht worden war.

Bei der Frage nach einer wirkungsmechanischen Erklärung für die therapeutischen Effekte der Kombinationsbehandlung von EHRLICH-Aszitestumoren im Nackenbindegewebe der weißen Maus mit Röntgenstrahlen und Dilatol-Medikation kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht.

Zunächst scheint der Angriff des Dilatols an den Gefäßen im Vordergrund der Überlegungen zu stehen. Wenn man voraussetzen darf, daß der Tumor im Verhältnis zu normalem Gewebe nicht allzuschlecht vaskularisiert ist und die Gefäße, obgleich sie vermutlich völlig irregulär (32) angeordnet und vielleicht atypisch aufgebaut sind, in ausreichendem Maße auf den Vasodilatator ansprechen, dürfte besonders bei der paratumoralen Applikation eine Hyperämie der Geschwulst die Folge sein.

Aber auch die intraperitoneale Injektion von Dilatol müßte im Rahmen einer allgemeinen Senkung des peripheren Widerstandes eine Steigerung der Durchblutungsgröße im nicht nekrotischen Anteil des blastomatösen Gewebes hervorrufen. Die Folge ist eine Erhöhung der Kreislaufgeschwindigkeit, eine Verbesserung der Oxydationsprozesse im Gewebe und damit eine erhöhte Sauerstoff-Utilisation (33).

Die Tatsache, daß eine Zelle,- und dies gilt ebenso für die Tumorzelle-, in sauerstoffreicher Umgebung strahlensensibler ist als eine Zelle in hypoxischem oder anoxischem Milieu, ist unter dem Terminus "Sauerstoffeffekt" lange bekannt (11,12,13,34 - 40).

Es ist denkbar, daß auch für die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen dieser Wirkungsmechanismus zumindest partiell verantwortlich sein könnte. In ähnlichem Sinne können wohl auch die Experimente von SCHWARZ (4), MOTTRAM (39), BERING und MEYER (5), FUCHS (7,8), WYNEN (6) und WOEBER (9) verstanden werden, bei denen die Autoren die Hyperämie des bestrahlten Gebietes in den Vordergrund der Deutung des erzielten Effektes stellten.

Möglicherweise ließe sich auf diesem Wege auch die Tatsache leichter erklären, daß die beschriebene Kombinationstherapie bei den in den Oberschenkel implantierten Geschwülsten weitgehend ohne Erfolg blieb: Diese Tumoren waren von vornherein stärker vaskularisiert als die Malignome im Nackenbindegewebe, was schon am geringeren Anteil an Nekrosen erkennbar war, sodass die Sauerstoffspannung vermutlich nicht mehr um den gleichen Betrag steigerbar war wie im Falle der relativ spärlich mit Blutgefäßen versorgten Tumoren im Nackenbindegewebe der Versuchstiere.

Schließlich dürfte für einen Behandlungserfolg bei der Kombinationsbehandlung des soliden EHRlich-Asziteskarzinoms mit Röntgenstrahlen und der gefäßdilatierenden Substanz Dilatol auch die Reaktion des Tumorbettes eine entscheidende

Rolle spielen. Die Wichtigkeit des periblastomatösen Gewebes für die Regression eines Malignoms ist in einigen Untersuchungen von BARTH et al. deutlich gemacht worden (27,26,24,25).

Da bekannt ist, daß bei einer Strahlenbehandlung eines Tumors auch - zwar ungewollt, jedoch unvermeidbar - diejenigen Gewebsbezirke einschließlich ihrer Gefäße mitgeschädigt werden, die für die unmittelbare Tumorabwehr, die Resorption der Tumorabbauprodukte und die Regeneration von entscheidender Bedeutung sind (26), wäre es denkbar, daß die Wirkung der restlichen, erhaltengebliebenen Gefäßfunktion durch die Anwendung eines Vasodilatators gesteigert werden könnte. Somit könnten die biologischen Funktionen des Tumorbettes verbessert und damit das Tumorwachstum gebremst werden.

Diese Überlegungen könnten auch die höhere Wirksamkeit der paratumoralen Applikation in den kombiniert behandelten Versuchsgruppen erklären; denn auf diese Weise wird sowohl im Tumorbett als auch in der Geschwulst selbst eine lokale Hyperämie erzeugt, deren Bedeutung für den Therapieerfolg oben dargelegt wurde. Verantwortlich für den Befund, daß die paratumorale Applikationsform gegenüber der intraperitonealen wahrscheinlich die günstigere darstellt, dürften die dabei auftretenden Konzentrationsunterschiede des Medikamentes an den Gefäßen des Tumors und des periblastomatösen Gewebes sein.

E S t a t i s t i s c h e r A n h a n g

Zahlenunterlagen und Signifikanzberechnungen
in tabellarischen Übersichten.

(Näheres s. unter A 8, S. 15)

Tabelle 6: Statistische Unterlagen zur Berechnung der Unterschiede in den mittleren Tumolvolumina, bezogen auf den 10. Tag nach Behandlungsbeginn (VERSUCH I)

K unbehandelte Tumorträger	D 1x0,2 mg Dil. i.p./2d	B 1x350 R/2d	D v B 1x0,2 mg Dil. i.p. vor Bstr. mit 350 R/2d	D n B 1x0,2 mg Dil. i.p. nach Bstr. mit 350 R/2d
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
3,0	0,5	2,5	2,5	2,0
4,0	3,5	2,5	2,8	3,0
4,0	3,0	3,5	2,9	1,5
3,0	3,0	2,8	3,0	3,5
4,0	2,5	2,5	2,5	3,2
2,7	2,5	2,8	3,5	3,0
5,0	2,2	3,0	2,7	3,0
4,5	3,5	1,5	2,5	3,0
5,0	3,0	2,5	3,5	2,8
2,5	2,0	2,8	4,0	3,0
2,0	3,0	2,5	1,0	3,5
2,5	2,5	1,5	3,0	2,5
2,5	2,7	4,0	3,5	3,0
2,0	3,0	3,0	1,2	2,0
2,0	2,5	3,0	3,0	3,0
2,5	3,5	4,0	3,0	2,0
5,0	4,0	3,0	2,5	2,0
2,5	4,0	3,5	4,5	1,0
2,5	3,0	3,0	1,4	3,0
3,5	2,5	2,8	4,0	4,0
3,0	4,0	2,8	2,5	4,0
3,0	5,0	2,8	1,2	3,0
2,5	1,5	2,5	2,0	2,0
2,0	2,0	3,0	2,5	2,0
3,0	5,0	3,0	5,0	2,0
2,5	3,0	2,5	2,8	4,0
1,5	4,0	2,5	3,0	2,5
4,0	3,0	3,0	2,5	3,0
2,0	5,0		4,0	
4,0			4,0	
4,5				
3,0				
4,0				
3,5				
4,0				
2,0				
2,5				
3,5				
3,5				
$\bar{x}_1 = 3,146$ $s = 0,949$	$\bar{x}_2 = 3,065$ $s = 1,019$	$\bar{x}_3 = 2,814$ $s = 0,553$	$\bar{x}_4 = 2,886$ $s = 0,951$	$\bar{x}_5 = 2,732$ $s = 0,752$

1. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_2$ Differenz = 0,081; $t = 0,342$; $p > 0,05$
2. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_3$ Differenz = 0,332; $t = 1,620$; $p > 0,05$
3. Vergleich: $\bar{x}_3$ mit $\bar{x}_4$ Differenz = 0,072; $t = 0,336$; $p > 0,05$
4. Vergleich: $\bar{x}_4$ mit $\bar{x}_5$ Differenz = 0,154; $t = 0,651$; $p > 0,05$

Tabelle 7: Statistische Unterlagen zur Berechnung der Unterschiede in den mittleren Tumervolumina, bezogen auf den 10. Tag nach Behandlungsbeginn (VERSUCH II)

K	D	B	D _{i.p.} + B
unbehandelte Tumorträger	3x0,2mg Dil. i.p./2d	1x450 R/2d	3x0,2mg Dil. i.p.+ 450R/2d
x_1	x_2	x_3	x_4
3,0	3,0	1,5	1,0
2,5	3,0	2,5	0,8
3,0	1,7	2,0	3,0
3,5	3,0	1,0	3,0
3,0	4,0	2,0	2,0
4,5	2,5	2,5	3,0
3,5	2,5	2,0	1,0
2,0	2,5	2,5	2,5
3,5	2,0	2,5	2,5
4,0	2,5	1,0	1,5
2,0	3,0	1,0	2,5
5,5	2,8	1,0	3,0
4,5	4,0	1,0	2,0
5,5	4,0	2,5	2,0
	1,5	1,5	1,0
	4,0		2,5
	3,0		2,0
	3,0		1,0
	2,5		1,0
			2,5
			1,0
			2,0
			1,0
			3,0
$\bar{x}_1 = 3,571$	$\bar{x}_2 = 2,868$	$\bar{x}_3 = 1,766$	$\bar{x}_4 = 1,912$
$s = 1,123$	$s = 0,741$	$s = 0,650$	$s = 0,809$

1. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_2$ Differenz = 0,703; $t = 2,159$; $p < 0,05$
2. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_3$ Differenz = 2,205; $t = 5,320$; $p < 0,001$
3. Vergleich: $\bar{x}_3$ mit $\bar{x}_4$ Differenz = 0,146; $t = 0,579$; $p > 0,05$

Tabelle 8: Statistische Unterlagen zur Berechnung der Unterschiede in den mittleren Tumurvolumina, bezogen auf den 10. Tag nach Behandlungsbeginn (VERSUCH III)

B 1x450 R/2d	D _{i.p.} + B 2x0,35mg Dil. i.p. + 450 R/2d	D _{p.t.} + B 2x0,35mg Dil. p.t. + 450R/2d
$\bar{x}_1$	$\bar{x}_2$	$\bar{x}_3$
5,0 5,5 6,5 5,0 6,5 3,0 4,5 5,0 4,7 3,5 5,8 9,0 4,2	3,0 7,0 2,5 2,5 6,0 3,5 2,5 7,5 2,0 2,5 3,5 2,5 3,0 2,0 4,2 2,2 4,0 1,0	4,0 4,0 4,0 6,0 7,5 4,0 3,5 4,0 2,8 3,3 2,0 3,0 2,2 3,5 5,0 7,5 4,0 3,5 4,0 3,5
$\bar{x}_1 = 5,246$ $s = 1,522$	$\bar{x}_2 = 3,363$ $s = 1,729$	$\bar{x}_3 = 4,065$ $s = 1,461$

1. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_2$ Differenz = 1,883; $t = 3,160$; $p < 0,01$
2. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_3$ Differenz = 1,181; $t = 2,215$; $p < 0,05$
3. Vergleich: $\bar{x}_2$ mit $\bar{x}_3$ Differenz = 0,702; $t = 1,362$; $p > 0,05$

Tabelle 9: Statistische Unterlagen zur Berechnung der Unterschiede in den mittleren Tumervolumina, bezogen auf den 10. Tag nach Behandlungsbeginn (VERSUCH IV)

K unbehandelte Tumorträger	P _{p.t.+S} 2x0,1ml NaCl p.t.+Schbstr. jeden 2.Tag	D _{p.t.+S} 2x0,35mg Dil. p.t.+Schbstr. jeden 2.Tag	P _{p.t.+B} 2x0,1ml NaCl p.t.+ 450 R jeden 2.Tag	D _{p.t.+B} 2x0,35mg Dil. p.t.+ 450 R jeden 2.Tag
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
9,0	8,0	8,0	2,5	3,5
8,0	9,5	6,5	4,0	3,5
8,5	8,5	8,0	5,5	4,0
7,5	7,0	7,0	4,0	2,5
6,5	8,5	9,0	7,0	2,5
6,5	8,0	6,5	4,5	4,0
9,0	7,0	9,0	7,5	5,5
9,5	8,0	6,0	4,5	4,0
4,5	10,0	6,5	6,0	5,5
7,0	7,0	5,0	5,0	3,0
9,5	5,0	7,0	4,5	3,5
6,5	5,5	7,5	4,5	1,8
7,0	7,5	10,0	4,0	5,0
8,0	6,5	10,5	2,8	5,0
6,0	5,5	6,0	3,5	4,0
8,0	6,0	6,5	3,5	3,5
8,5	5,5	8,0	4,5	4,5
7,0	7,0	5,0	7,0	2,8
8,0	8,5	7,5	5,0	3,0
5,5	8,5	7,5	6,5	2,8
8,0	9,5	5,5	4,0	2,5
7,0	8,0	7,0	6,5	3,0
9,5	8,5	5,5	4,0	3,0
8,0	9,0	7,5	4,5	5,5
7,0	6,5	7,5	3,5	4,5
5,5	6,5	10,0	5,0	3,5
5,5	5,5	7,0	6,5	3,0
8,5	8,0	9,0	3,5	3,0
9,5	9,5	8,0	3,2	4,5
8,5	10,0	8,0	5,5	4,0
10,0	8,0	8,0	7,5	2,8
8,0	4,5	9,0	3,0	3,5
7,5	11,0	8,0	6,5	3,5
7,0	10,0	7,0	3,5	2,5
9,5	11,0	8,0	7,0	4,0
6,0	8,0	7,5	6,5	3,5
6,5	8,5	7,0	8,5	2,5
8,5		5,5	7,0	3,5
7,5		8,0	3,5	5,0
			4,5	3,0
$\bar{x}_1 = 7,628$ $s = 1,336$	$\bar{x}_2 = 7,810$ $s = 1,659$	$\bar{x}_3 = 7,435$ $s = 1,328$	$\bar{x}_4 = 5,000$ $s = 1,536$	$\bar{x}_5 = 3,605$ $s = 0,932$

1. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_2$ Differenz = 0,182; $t = 0,516$; $p > 0,05$
2. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_3$ Differenz = 0,193; $t = 0,610$; $p > 0,05$
3. Vergleich: $\bar{x}_1$ mit $\bar{x}_4$ Differenz = 2,628; $t = 8,063$; $p < 0,001$
4. Vergleich: $\bar{x}_2$ mit $\bar{x}_3$ Differenz = 0,375; $t = 1,083$; $p > 0,05$
5. Vergleich: $\bar{x}_4$ mit $\bar{x}_5$ Differenz = 1,395; $t = 4,892$; $p < 0,001$

	Versuchungsgruppe	Tag nach Beh.-Beginn	Zahl der fest. Tiere	Zahl der leb. Tiere	χ^2	p
1. Vergleich:	K (unbehandelte Tumorträger)	18.	19	20	0,144	> 0,05
	D (1x0,2mg Dtl. i.p./2d)		16	14		
2. Vergleich:	K (unbehandelte Tumorträger)	19.	22	17	4,317	< 0,05
	B (1x350 R/2d)		9	20		
3. Vergleich:	D v B (1x0,2 mg Dtl. i.p. vor Bstr. mit 350 R/2d)	19.	4	26	0,130	> 0,05
	D n B (1x0,2 mg Dtl. i.p. nach Bstr. mit 350 R/2d)		5	25		
4. Vergleich:	B (1x350 R/2d)	19.	9	20	2,689	$\approx$ 0,1
	D v B (1x0,2 mg Dtl. i.p. vor Bstr. mit 350 R/2d)		4	26		

Tabelle 10: VERSUCH: Statistische Unterlagen zur Signifikanzprüfung von Unterschieden zwischen einzelnen Absterbeordnungen. (Bestimmung nach χ^2 -Test, einseitige Fragestellung)

	Versuchsgruppe	Tag nach Beh.-Beginn	Zahl der gest.Tiere	Zahl der leb.Tiere	χ^2	p
1. Vergleich: mit	K (unbehandelte Tumorträger)	20.	11	4	0,676	> 0,05
	D (3x0,2 mg Dil. i.p./2d)		12	8		
2. Vergleich: mit	K (unbehandelte Tumorträger)	27.	14	1	22,533	< 0,001
	B (1x450 R/2d)		1	14		
3. Vergleich: mit	B (1x450 R/2d)	27.	1	14	1,307	> 0,05
	D ₁ .p. +B (3x0,2mg Dil.i.p.+450 R/2d)		5	20		

Tabelle 11: VERSUCH II: Statistische Unterlagen zur Signifikanzprüfung von Unterschieden zwischen einzelnen Absterbeordnungen. (Bestimmung nach χ^2 -Test, einseitige Fragestellung)

	Versuchsgruppe	Tag nach Beh.-Beginn	Zahl der gest.Tiere	Zahl der leb.Tiere	χ^2	p
1. Vergleich:	B (1x450 R/2d) mit D ₁ .p. + B (2x0,35 mg Dil.i.p. + 450 R/2d)	14.	7	8	2,828	< 0,1
			4	16		
2. Vergleich:	B (1x450 R/2d) mit D ₁ .p. + B (2x0,35 mg Dil.i.p. + 450 R/2d)	14.	7	8	4,211	< 0,05
			3	17		
3. Vergleich:	D ₁ .p. + B (2x0,35 mg Dil.i.p. + 450 R/2d) mit D ₁ .p. + B (2x0,35 mg Dil.i.p. + 450 R/2d)	16.	8	12	3,134	> 0,05
			3	17		

Tabelle 12: VERSUCH III: Statistische Unterlagen zur Signifikanzberechnung von Unterschieden zwischen einzelnen Absterbeordnungen. (Bestimmung nach χ^2 -Test, einseitige Fragestellung)

Vergleich:	Versuchsgruppe	Tag nach Beh.-Beginn	Zahl der gest. Tiere	Zahl der leb. Tiere	χ^2	p
1. Vergleich: mit	K (unbehandelte Tumorträger)	18.	27	13	0,055	> 0,05
	P.p.t. + S (2x0,1 ml NaCl p.t.+Schbstr. jeden 2.Tag		26	14		
2. Vergleich: mit	K (unbehandelte Tumorträger)	18.	27	13	0,853	> 0,05
	D.p.t. + S (2x0,35mg Dil.p.t.+ Schbstr. jeden 2. Tag		23	17		
3. Vergleich: mit	K (unbehandelte Tumorträger)	18.	27	13	25,208	< 0,001
	P.p.t. + B (2x0,1 ml NaCl p.t.+ 450 R jeden 2. Tag		5	35		
4. Vergleich: mit	K (unbehandelte Tumorträger)	18.	27	13	27,860	< 0,001
	D.p.t. + B (2x0,35mg Dil.p.t.+ 450 R jeden 2. Tag		4	36		
5. Vergleich: mit	P.p.t. + S (2x0,1 ml NaCl p.t.+Schbstr. jeden 2. Tag	18.	26	14	0,473	> 0,05
	D.p.t. + S (2x0,35mg Dil.p.t.+Schbstr. jeden 2. Tag		23	17		

Tabelle 13: VERSUCH IV: Statistische Unterlagen zur Signifikanzberechnung von Unterschieden zwischen einzelnen Absterbeordnungen. (Bestimmung nach χ^2 -Test, einseitige Fragestellung)

Fortsetzung von Tabelle 13:

	Versuchsgruppe	Tag nach Ben.-Beginn	Zahl, der gest. Tiere	Zahl der leb. Tiere	χ^2	p
6. Vergleich: mit	P.p.t. + B (2x0,1 ml NaCl p.t. + 450 R jeden 2. Tag	32.	26	14	2,488	> 0,05 (< 0,1)
	D.p.t. + B (2x0,35mg Dil. p.t. + 450 R jeden 2. Tag		19	21		

VERSUCH IV: Statistische Unterlagen zur Signifikanzberechnung von Unterschieden zwischen einzelnen Absterbeordnungen. (Bestimmung nach χ^2 -Test, einseitige Fragestellung)

Tabelle 14: Statistische Unterlagen zur Ermittlung der Regressionsgleichungen einzelner Versuchsgruppen für die grafische Darstellung des Tumorwachstums (VERSUCH II)

Tage nach Beh.-Beginn (x)	Mittlere Tumor-Volumina	
	B 1x450 R/2d ($\bar{y}$)	D _{i.p.} + B 3x0,2mg Dil. i.p.+450R/2d ($\bar{y}$)
0	0,89	0,99
2	1,21	1,27
4	1,54	1,61
6	1,66	1,64
8	1,66	1,84
10	1,83	2,05
13	1,97	2,22
15	1,96	2,41
17	1,98	2,52
20	2,43	2,92
22	3,17	3,62
24	3,50	3,79
27	3,90	4,16
29	4,37	4,47
31	5,16	4,80
34	5,78	5,42
38	6,27	5,94
43	6,95	6,52
51		7,37
54		7,80
57		8,27
	$b_x = 0,140$ $a_x = 0,456$ $r = 0,966$	$b_x = 0,127$ $a_x = 0,785$ $r = 0,992$

Regressionsgleichung für Gruppe B

: $y = 0,140 x + 0,456$

Regressionsgleichung für Gruppe D_{i.p.} + B:

$y = 0,127 x + 0,785$

Tabelle 15: Statistische Unterlagen zur Ermittlung der Regressionsgleichungen einzelner Versuchsgruppen für die grafische Darstellung des Tumor-Wachstums (VERSUCH III)

Tage nach Beh.-Beginn (x)	Mittlere Tumor-Volumina	
	B 1x450 R/2d ($\bar{y}$)	D _{p.t.} + B 2x0,35mg Dil. p.t.+ 450R/2d ($\bar{y}$)
0	1,12	0,90
2	1,68	1,26
4	2,46	1,87
6	3,51	2,33
8	4,22	3,07
10	5,70	4,06
12	7,13	4,66
14	7,98	5,66
16	9,37	6,34
18	10,20	6,99
20	11,16	7,69
22		8,46
	$b_x = 0,515$ $a_x = 0,852$ $r = 0,998$	$b_x = 0,358$ $a_x = 0,502$ $r = 0,996$

Regressionsgleichung für Gruppe B : $y = 0,515 x + 0,852$

Regressionsgleichung für Gruppe D_{p.t.} + B: $y = 0,358 x + 0,502$

Tabelle 16: Statistische Unterlagen zur Ermittlung der Regressionsgleichungen einzelner Versuchsgruppen für die grafische Darstellung des Tumorwachstums (VERSUCH IV)

Tage nach Beh.-Beginn (x)	Mittlere Tumor-Volumina	
	P _{p.t.} + B 2x0,1ml NaCl p.t.+ 450 R jeden 2. Tag ($\bar{y}$)	D _{p.t.} + B 2x0,35mg Dil. p.t. + 450 R jeden 2. Tag ($\bar{y}$)
0	0,98	0,93
2	1,65	1,06
4	2,46	1,62
6	3,55	2,51
8	4,27	3,01
10	5,07	3,60
12	5,62	3,85
14	6,32	4,19
16	6,89	4,62
18	7,23	5,08
20	7,75	5,27
22	8,16	5,85
24	8,87	6,27
26	9,44	6,57
28	10,19	7,04
30	10,87	7,64
32	11,93	8,21
34	12,62	8,88
36	13,26	9,11
38	13,88	9,73
40	14,52	10,28
42	15,23	10,55
44	15,92	10,94
46	16,61	11,48
48	17,11	11,99
50	17,97	12,49
52		12,99
54		13,42
	b _x = 0,330 a _x = 1,302 r = 0,998	b _x = 0,230 a _x = 0,903 r = 0,998

Regressionsgleichung für Gruppe P_{p.t.} + B: $y = 0,330 x + 1,302$

Regressionsgleichung für Gruppe D_{p.t.} + B: $y = 0,230 x + 0,903$

III ZUSAMMENFASSUNG

An 488 weißen, weiblichen NMRI-Mäusen eines heterozygoten Händlerstammes wurde der Einfluß von Phenyl-butyl-nor-oxyephedrin-Chlorhydrat (Dilatol) auf die Strahlensensibilität des soliden EHRLICH-Asziteskarzinoms untersucht. In verschiedenen Versuchsserien fanden in das Nackenbindegewebe und in die Oberschenkelmuskulatur der Versuchstiere überimpfte Tumoren Verwendung. Als Parameter für den Behandlungserfolg wurden Tumorwachstum und Absterberate beurteilt.

Es wurden 2 verschiedene Strahlendosen (Versuch I: 350 R/2d über 20 Tage, Versuche II-IV: 450 R/2d über 20 Tage) und 3 verschiedene Medikament-Dosen (Versuch I: 0,2 mg/2d über 20 Tage, Versuch II: 3 x 0,2 mg/2d über 20 Tage, Versuch III und IV: 2 x 0,35 mg/2d über 20 Tage) getestet.

Die therapeutischen Applikationsformen waren bei der Strahlenbehandlung eine bilaterale Tangentialbestrahlung mit 48 h - Fraktionierung, bei der medikamentösen Behandlung intraperitoneale (Vers. I,II und III) und paratumorale (Versuche III und IV) Verabreichung.

Bei den Tumoren des Versuchs II (Lokalisation in der Oberschenkelmuskulatur) konnte mit einer Kombinationstherapie gegenüber Bestrahlungskontrollen keine Erhöhung der Radiosensibilität erreicht werden.

Bei den Tumoren, die in das Nackenbindegewebe implantiert waren (Versuche I,III und IV), zeigte sich in den kombiniert behandelten Versuchsgruppen, besonders bei höherer Dosierung (2 x 0,35 mg Dilatol/2d über 20 Tage + 450 R/2d über 20 Tage) gegenüber den Bestrahlungskontrollen ein signifikant gehemmtes Tumorwachstum (Versuche III und IV) und eine niedrigere Absterberate zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt (Versuch III).

Die lokale, paratumorale Applikationsform des Dilatols scheint bei der Kombinationstherapie der intraperitonealen Injektion hinsichtlich des Therapieerfolges überlegen zu sein.

Verschiedene Möglichkeiten der Deutung des Wirkungsmechanismus des Dilatols in der Kombinationstherapie des soliden EHRLICH-Asziteskarzinoms werden diskutiert.

IV SCHRIFTTUM

1. SCHWARZ, G.
Über Desensibilisierung gegen Röntgen- und Radiumstrahlen
Münchn.med.Wschr. 24 (1909) 1217
2. SCHWARZ, G.
Über Verminderung und Vermehrung der Strahlenempfindlichkeit tierischer Gewebe in ihrer Bedeutung für die Radiotherapie
Münchn.med.Wschr. 25 (1921) 766
3. SCHWARZ, G.
Zur Wahrung der Priorität in der Frage des Einflusses der zellulären Radiosensibilitätsschwankungen auf die zeitliche Verteilung der Strahlendosis
Wien.Klin.Wschr. 50 (1923) 887
4. SCHWARZ, G.
Über Partialprozesse der Röntgenreaktion in ihren Beziehungen zum Desensibilisierungs- und Sensibilisierungsproblem
Fortschr.a.d.Geb.d.Röntgenstr. 47 (1933) 448
5. BERING, F. und MEYER, H.
Experimentelle Untersuchungen über die Sensibilisierung der Röntgenstrahlen mittels Wärmedurchstrahlung
Münchn.med.Wschr. 58 (1911) 1000
6. WYNEN, W.
Die Hyperämie als Sekundärstrahlensensibilisierer bei der Röntgenbestrahlung
Strahlenther. 22 (1926) 503
7. FUCHS, G.
Über die Sensibilisierung röntgenrefraktärer Neoplasmen durch Kurzwellen; vorläufige Mitteilung
Strahlenther. 55 (1936) 473

8. FUCHS, G.
Zur Sensibilisierung maligner Tumoren durch Ultrakurzwellen
Strahlenther. 88 (1952) 647
9. WOEBER, K.
Erhöhte Körpertemperatur und ihre Wirkung auf Tumorgewebe
Arch.phys.Ther.(Ipz) 4 (1960) 351
10. BRAUN, H. und HORNUNG, G.
Die Strahlensensibilität der Ratte im Zustand der Hyperämie
Strahlenther. 130 (1966) 407
11. THOMLINSON, R.H. and GRAY, L.H.
Histological structure of some human lung cancers and possible implications for radiotherapy
Brit.J.Cancer 9 (1955) 539
12. HORNSEY, Sh., HOWARD-FLANDERS, P. and MOORE, D.
The effect of oxygen on the sensitivity of mammalian tumor cell to neutrons and X-rays
Int.J.Radiat.Biol. 2 (1960) 37
13. GRAY, L.H.
Oxygenisation in radiotherapy. 1. Radiobiological considerations
Brit.J.Radiol. 30 (1957) 403
14. GRIGSON, C.M.B., CATER, D.B. and WATKINSON, D.A.
Changes of oxygen tension in tumors induced by vasoconstrictor drugs
Acta radiol. 58 (1962) 401
15. von SAAL, H. und DALICHO, W.A.
Frühergebnisse der Röntgentherapie von Hauttumoren bei lokaler Sauerstoff-Zufuhr
Strahlenther. 102 (1957) 31
16. GRAY, L.H.
Initiation and development of cellular damage by ionizing radiations; thirty-second Silvanus Thompson memorial lecture
Brit.J.Radiol. 26 (1953) 609

17. CHURCHILL-DAVIDSON, J., SANGER, C. and THOMLINSON, R.H.
High pressure oxygen and radiotherapy
The Lancet 28 (1955) 1091
18. CHURCHILL-DAVIDSON, J., SANGER, C. and THOMLINSON, R.H.
Oxygenation in radiotherapy: clinical application
Brit.J.Radiol. 30 (1957) 406
19. SCHOENIGER, E.L. und WATKINSON, D.A.
Effect of breathing high pressure oxygen upon tissue
oxygen tension in rat and mouse tumours
Acta radiol. 1 (1963) 233
20. WIEMERS, K.
Über gefäßerweiternde Stoffe aus der Adrenalinreihe
Med.Klinik 45 (1950) 453
21. BUMM, E.
Grundsätzliches zur medikamentösen Einwirkung auf dem
Weg über den Sympathikus
Das Deutsche Gesundheitswesen 5 H.31 (1950) 983
22. OSTWALD, E.
Über die Behandlung von peripheren Durchblutungs-
störungen mit einer neuen gefäßerweiternden Substanz
Med.Klinik 45 (1950) 733
23. WOLFF, C.-H.
Die medikamentöse Behandlung der vorzeitigen Wehen-
tätigkeit
Zeitschr.f.Geburtsh.u.Gynäkol. 167 (1967) 68
24. BARTH, G., CARL, M., GRAEBNER, H. und WINTER, M.
Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
VII. Mitteilung: Histologische Untersuchung des
Crocker-Sarkom 180 unter kombinierter Rutin-Strahlen-
Behandlung
Strahlenther. 125 (1964) 567

25. BARTH,G. und GRAEBNER,H.

Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes.
II. Mitteilung: Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Frage der Wirkung von Rutin bei der Strahlentherapie
von Tumoren unter besonderer Berücksichtigung der In-
jektion in das Tumorbett

Strahlenther. 115 (1961) 310

26. BARTH,G., GRAEBNER,H. und STRÖSSENREUTHER,H.

Über die Wirkung eines die Zellatmung steigernden
Organextraktes Actihaemyl, (Hormon-Chemie München)
auf das Mäusesarkom S 180 unter Strahlenbehandlung
bei paratumoraler und intramuskulärer Injektion

Strahlenther. 113 (1960) 584

27. BARTH,G.

Erfahrungen und Ergebnisse mit der Nahbestrahlung
operativ freigelegter Tumoren

Strahlenther. 91 (1953) 481

28. BARTH,G., v.FREIER,G., GRAEBNER,H. und RINGLEB,D.

Umgestaltung einer Röntgen-Materialprüfanlage zur
Tierbestrahlung

Strahlenther. 124 (1964) 137

29. PFEIFF,H.

Nahbestrahlung oder Tangentialbestrahlung von Experi-
mentaltumoren, ein dosimetrischer Vergleich

Strahlenther. 128 (1965) 376

30. BARTH,G., BÖHMER,D. und WACHSMANN,F.

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Pausen-
dauer bei der Strahlentherapie bösartiger Tumoren

Strahlenther. 109 (1959) 599

31. BARTH,G., GRAEBNER,H. und WACHSMANN,F.

Zur Frage der optimalen Pausendauer bei der Strah-
lentherapie schnell wachsender, bösartiger Tumoren

Strahlenther. 112 (1960) 280

32. GOLDMANN, E.

The growth of malignant disease in man and the lower animals, with special reference to the vascular system

Proc. Roy. Soc. Med., Lond., Surg. Sect. 1 (1907-8) 1

33. BANSE, H. J. und ZAHNOW, W.

Neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der Angiopathien bei Diabetikern mit 3-(Methyl-oxyäthyl-amino)-2-oxypropyltheophyllin-nikotinat (Complamin)

Münchn. med. Wschr. 100 (1958) 2036

34. MOTTRAM, J. G.

Variations in the sensitivity of the cell to radiation in relation to mitosis

Brit. J. Radiol. 8 (1935) 643

35. THODAY, J. M. and READ, J.

Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by X-rays

Nature 160 (1947) 608

36. BAKER, W. K. and von HALLE, E. S.

The basis of oxygen effect on X-irradiated Drosophila sperm

Proc. nat. Acad. Sci. 39 (1953) 152

37. WOLFF, Sh.

Recent studies on chromosome breakage and rejoining

Advances in Radiobiology (1957) 463

38. WOLFF, Sh. and ALTWOOD, K. C.

Independant X-ray effects on chromosome breakage and reunion

Proc. nat. Acad. Sci. 40 (1954) 187

39. WOLFF, Sh. and LUIPPOLD, H. E.

The production of two chemically different types of chromosomal breaks by ionizing radiations

Proc. nat. Acad. Sci. 42 (1956) 510

40. FRITZ-NIGGLI, H.

Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse
Georg Thieme, Stuttg. (1959) 263, 266, 197

41. WEBER, E.

Grundriß der biologischen Statistik; 5. Aufl.
VEB Gustav Fischer, Jena (1964)

Herrn Prof. Dr. Dr. G. Barth möchte ich sehr herzlich danken für die Überlassung des Themas und die freundliche Übernahme des Referates.

Für die Übernahme des Korreferates bin ich Herrn Prof. Dr. J. Kracht zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. L. Rausch für den großzügig überlassenen Arbeitsplatz innerhalb der von ihm geleiteten Abteilung für experimentelle Radiologie und Strahlenschutz der W.-C.-Röntgen-Klinik.

Weiterhin möchte ich Herrn Oberarzt Dr. W. Kern danken für die wertvolle Anleitung und die stets gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Dipl.-Psych. Dr. D. Beckmann danke ich sehr für die wertvolle Beratung bei der statistischen Auswertung der Experimente.

Tabellarischer Lebenslauf

25.09.1942	geboren in Fritzlar/Eder
27.04.1949 - 31.03.1953	Volksschule Fritzlar
01.04.1953 - 27.02.1962	König-Heinrich-Schule Fritzlar (Gymnasium) mit Reifeprüfung
01.04.1962 - 30.09.1963	Grundwehrdienst bei der Bundes- wehr. Entlassung mit dem Dienst- grad "Fähnrich der Reserve".
24.10.1963 - 27.01.1970	Medizinstudium an der Justus- Liebig-Universität Gießen
01.08.1964	Naturwissenschaftliche Vorprüfung (Note: "sehr gut")
17.10.1966	Ärztliche Vorprüfung (Note: "gut")
27.01.1970	Ärztliche Prüfung (Note: "gut")

Seit 01.06.1970 bin ich an der Wilhelm Conrad Röntgen-Klinik
als Medizinalassistent tätig.

Gießen, den 20. Juni 1970

Frank Faulstich

